

Funktionell isolierbare kognitive Subprozesse  
und schizophrene Störungen

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanbiologie  
des Fachbereiches Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von	Stephan Krieger
aus	Mönchengladbach

Gießen 1999

Aus dem Medizinischen Zentrum für Psychiatrie

Leiter: Prof. Dr. med. Bernd Gallhofer

des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Gallhofer

Gutachter: Prof. Dr. Beutel

Tag der Disputation: 10. August 2000

## Zusammenfassung

1896 definierten E. Kraepelin und 1997 N. Andreasen das Projekt einer naturwissenschaftlichen Psychopathologie, das die Ebene der Beschreibung gestörten Verhaltens durch die Erfassung fundamentaler kausaler Mechanismen ergänzt. Auf der Annahme, daß schizophrene Störungen vor allem als Störungen kognitiver Prozesse zu begreifen sind und auf der Basis von Marr's (1982) Formulierung der drei Ebenen in der Analyse informationsverarbeitender Systeme - Problemanalyse, Algorithmisierung und Implementierung in Hardware – wird die Isolierung von gestörten Subprozessen in Modellen kognitiver Verarbeitung als ein möglicher Betrag zu diesem Projekt verstanden.

Ausgangspunkt ist der Versuch der Definition von Kognition als wissensbasierte Informationsverarbeitung, die auf den Operationen von funktionell isolierbaren und – im Prinzip - anatomisch lokalisierbaren Subprozessen beruht. Schemata (Arbib 1989) als ordnendes und strukturierendes Konzept werden eingeführt. Es wird gezeigt, wie Konflikte zwischen gleichzeitig aktiven und miteinander um nicht redundant ausgelegte Funktionen konkurrierenden Schemata Kontrollprozesse notwendig machen. Die in der Psychologie populäre Dichotomie automatischer und kontrollierter Prozesse wird im Hinblick auf die entwickelten Überlegungen dargestellt.

Diese Überlegungen werden als Basis für eine Darstellung elektrophysiologischer Denkansätze und für eine Diskussion der Frage nach Selektivität und Spezifität von Untersuchungsergebnissen in der Schizophrenieforschung verwandt.

Schließlich werden eigene Experimente vorgestellt, die aus jeweils mehreren unabhängigen Untersuchungen von Patientenstichproben und parallelisierten gesunden Personen bestehen. Dabei stehen Neuroleptika-naïve, ersterkrankte paranoid schizophrene Patienten im Vordergrund.

Eine erste Untersuchungsreihe, die auf den Annahmen der Methodik des klassischen Informationsverarbeitungsansatzes (Donders 1868) beruht, soll die Nützlichkeit dieses Ansatzes bei der Isolierung von kognitiven Problemen schizophrener Patienten demonstrieren. Probleme von schizophrenen Patienten bei der Übersetzung korrekter Perzepte in Handlungen werden als selektiv betroffen identifiziert.

In einer zweiten Untersuchungsreihe wird, um eine weitere Annäherung an die hier vorgeschlagene Definition von Kognition zu erreichen, das serielle Konzept der Informationsverarbeitungssequenz erweitert. Dies impliziert die Annahme eines Handlungsplans und die Definition von angestrebten Endzuständen. Es wird vermutet, daß beide mentalen Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis zwischengespeichert sind und sich durch aufmerksamsfordernde Manipulationen der Bewegungsschwierigkeit stören lassen. Als Versuchsanordnung werden Labyrinthaufgaben eingeführt. Deren methodische Probleme werden dargestellt und Möglichkeiten von deren Handhabung entwickelt. Entgegen der Erwartung zeigte sich, daß sich die Störung der Response-selektion bei schizophrenen Patienten verbessert, wenn die Aufmerksamkeit von der Durchführung der geforderten Bewegung absorbiert wird.

In einer dritten Untersuchungsreihe wird die Notwendigkeit von - die Stimulusanalyse organisierenden - Schleifen einzelner Subprozesse eingeführt. In Reaktionszeitmessungen bei der Bearbeitung von Identifikations- und Klassifikationsaufgaben zeigte sich, daß die Responseselektionsstörung schizophrener Patienten nicht durch die zeitaufwendige Wahrnehmung irrelevanter Reaktionsalternativen erklärt werden kann. Zusätzlich zu Verhaltensdaten werden auch bioelektrische Hirnsignale erfaßt. Ein neuer Ansatz der Handhabung biologischer Artefakte mittels nonparametrischer Regression wird dabei vorgestellt. Die beobachteten topographischen Biosignalmuster bei den schizophrenen Patienten deuten bereits unmittelbar nach Stimulusonset auf eine von der gesunden Personen abweichende Organisation kognitiver Prozesse hin.



Aus den Überlegungen und Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sind bisher folgende Publikationen entstanden:

KRIEGER S. Hirnelektrische Korrelate der Organisation kognitiver Prozesse. *Cognitio*, 1999: 1: 185-260.

KRIEGER S, LIS S, GALLHOFER B. Cognitive Sub-Processes and Schizophrenia: A: Reaction Time Decomposition. *Acta Scand Psychiatrica*, accepted: 1-18

KRIEGER S, LIS S, GALLHOFER B. Cognitive Sub-Processes and Schizophrenia: B: Maze Tasks. *Acta Scand Psychiatrica*, accepted: 19-38

KRIEGER S, LIS S, GALLHOFER B. Reaction times and bioelectrical brain signals of drug-naïve schizophrenic first-onset patients in identification and classification tasks. *Acta Scand Psychiatrica*, accepted: 39-59

KRIEGER S. A non-parametric method for eye-movement artifact elimination: Simulations and empirical data. In prep.



## Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	1
2	Stand der Forschung und theoretische Überlegungen	7
2.1	Funktionell isolierbare, hirnanatomisch lokalisierbare kognitive Subprozesse	7
2.1.1	Informationsverarbeitung und Kognition	7
2.1.2	Kognitive Subprozesse	9
2.1.3	Das Gehirn als modulares Verarbeitungssystem	13
2.1.4	Schemata	18
2.1.5	Konflikte zwischen parallel aktivierten Schemata – Kontrollprozesse	19
2.1.6	Automatische und kontrollierte Modi der Informationsverarbeitung	22
2.2	Grundlagen und Probleme elektrophysiologischer Untersuchungsansätze in der Kognitionsforschung	27
2.3	Kognitive Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten	39
2.3.1	Klassifikation schizophrener Störungen	39
2.3.2	Kognitionspsychologische Untersuchungsansätze	43
2.3.3	Elektrophysiologische Untersuchungsansätze	50
2.3.4	Probleme der experimentellen Kontrolle – Selektivität und Spezifität	57
3	Experimentelle Untersuchungen	61
3.1	Experiment 1: Reaktionszeiterlegungsaufgaben	61
3.1.1	Einleitung	61
3.1.2	Methode	65
3.1.3	Ergebnisse	69
3.1.3.1	Stichprobe 1: Neuroleptika-naive, ersterkrankte Patienten	69
3.1.3.2	Stichprobe 2: neuroleptisch behandelte, ersterkrankte Patienten	72
3.1.3.3	Stichprobe 3: neuroleptisch behandelte, chronische Patienten	75
3.1.4	Diskussion	78
3.2	Experiment 2: Labyrinthaufgaben	85
3.2.1	Einleitung	85
3.2.2	Methode	90
3.2.3	Ergebnisse	97
3.2.3.1	Stichprobe 1: Neuroleptika-naive, ersterkrankte Patienten	97
3.2.3.2	Stichprobe 2: neuroleptisch behandelte, ersterkrankte Patienten	104
3.2.4	Diskussion	111
3.3	Experiment 3: Reaktionszeiten und bioelektrische Hirnsignale in Identifikations- und Klassifikationsaufgaben	117
3.3.1	Einleitung	117
3.3.2	Methode	121
3.3.3	Ergebnisse	132
3.3.3.1	Stichprobe 1: Neuroleptika-naive, ersterkrankte schizophrene Patienten	132
3.3.3.2	Stichprobe 2: Zwangspatienten	146
3.3.4	Diskussion	154
4	Abschließende Diskussion	161
5	Literatur	165
6	Anhang	185





Das Problem in der wissenschaftlichen – und wohl mehr noch in der klinischen – Auseinandersetzung mit Störungen von Patienten, die ganz pragmatisch (DSM-IV APA 1994, Kaplan, Sadock & Grebb 1994) als schizophren klassifiziert sind, ist, daß der Beobachter mit einer sich ständig ändernden, selten über längere Zeiträume konstant bleibenden Welt psychischer Phänomene konfrontiert ist, die ganz fremd und doch oft in Facetten auch merkwürdig vertraut erscheinen (Arietti 1985). So wechseln Phasen, in denen die Patienten auf Stimulusaspekte, die vom Beobachter als irrelevant gesehen werden, oder gar auf Stimuli, oft Stimmen, die ein Beobachter nicht wahrzunehmen vermag, reagieren, mit Zeiten, in denen die betroffenen Personen ihrer Reizumwelt kaum noch Aufmerksamkeit entgegenbringen. Wortreich dargestellte Interpretationsversuche der wahrgenommenen Welt und bizarr anmutende und doch häufig in sich geschlossene Überzeugungen wechseln mit lakonisch inhaltsarmen Äußerungen und einem manchmal fast völligen Sistieren der Kommunikation. Agitiert-unvorhersagbares, oft auch stereotyp wiederholtes Verhalten kann wechseln in Apathie und sozialen Rückzug.

All diese Störungen der Perzeption, des Denkens und des Handelns, die nur Beispiele aus einer Vielzahl von Varianten und manchmal isoliert, manchmal komplex miteinander verbunden, zu beobachten sind, führen unbehandelt letztlich bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer Einbuße intellektueller, und damit sozialer, Fähigkeiten, die es ihnen verwehrt, den Anforderungen des täglichen Lebens zu entsprechen (Möller & von Zerssen 1995). So wird es verständlich, daß Emil Kraepelin, als er in der 5. und 6. Auflage seines Lehrbuches 'Psychiatrie' (1896, 1899) das Konzept der Dementia praecox in Zusammenfassung von bisher als eigenständig angesehener Krankheitseinheiten – u.a. Kahlbaums (1874) Katatonie, Heckers (1871) Hebephrenie, Picks (1891) Dementia simplex und der von Kraepelin selbst (1896) definierten Dementia paranoides – entwickelte, den Aspekt des Abbaus zuvor vorhandener geistiger Fähigkeiten in relativ jungem Alter in den Vordergrund stellte. Die von Kraepelin (1905) selbst als pragmatisch angesehene klassifizierende Zusammenfassung dieser Störungen nach ihrem Verlauf unternahm er, da er vermutete, daß ihnen eine gemeinsame pathophysiologische Störung von Hirnprozessen zugrunde liegen könnte. Jedoch hielt er es für zu früh über diese im Detail zu spekulieren, da ihm eine wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den biologischen Grundlagen der dann 1911 von Bleuler (1969) als Schizophrenie bezeichneten Erkrankung und ihren vielfältigen Erscheinungsformen nur auf der Grundlage einer von ihm so bezeichneten 'Physiologie der

Seele' (1896) sinnvoll erschien. Unter dieser verstand Kraepelin eine naturwissenschaftliche Beschreibung und Erklärung psychischer Phänomene, die die Welt psychopathologischer Phänomene mit ihrer physiologischen Basis verbindet.

In der Kombination von klassifikatorischem Pragmatismus und der Forderung nach der Analyse schizophrener Störungen auf dem Hintergrund eines sich entwickelnden naturwissenschaftlichen Verständnisses des 'Mind-Brain'-Verhältnisses ist Kraepelin ganz nahe an dem, was sich auch heute noch als die Zustandsbeschreibung psychiatrischer Grundlagenforschung ansehen läßt (Andreasen 1997a). Nach wie vor ist die Entwicklung einer naturwissenschaftlichen Psychopathologie, die den Bereich der nur phänomenologischen Beschreibung zugunsten prüf- und falsifizierbarer, fundamentale Mechanismen beschreibender und erklärender Konstrukte verläßt, ein zentrales Anliegen (Andreasen 1997b). Der zur Erreichung dieses Zieles eingeschlagene Weg besteht nicht zuletzt in einer Verbindung experimentalpsychologischer, neurophysiologischer und neuropsychologischer Ansätze. Dabei liefert die Experimentalpsychologie Konzepte und Untersuchungsparadigmen, die Neurophysiologie Erklärungsansätze für basale Funktionsprinzipien und die Neuropsychologie mit ihren Läsionsstudien und ihren bildgebenden Methoden Einsichten in die Zusammenhänge zwischen gestörter Struktur und Funktion.

In allen drei Forschungsbereichen, und damit auch in der psychiatrischen Grundlagenforschung, haben der Begriff der Kognition und mit dem Etikett 'kognitiv' versehene Konzepte in den letzten Jahren eine zentrale Bedeutung gewonnen. In besonderer Weise gilt dies für die Erforschung der Schizophrenie (Green 1998) mit ihren schon vom Alltagsverständnis her als kognitiv erkennbaren Störungen.

Ausgelöst wurde diese Entwicklung durch das Aufkommen informationsverarbeitender Maschinen. Dies führte zu einer Renaissance kognitiver Ansätze in der Psychologie (Sternberg 1969), die menschliches Verhalten zunehmend als Resultat von Informationsverarbeitung durch biologische Systeme erkannte. Aus der kognitiven Psychologie, die viele ihrer Denkansätze und Paradigmen anfangs noch vornehmlich aus der präbehaviouristischen – von Wundt (1902) und James (1890) geprägten – Psychologie übernahm, wurden die Kognitionswissenschaften (cognitive science). Diese basieren auf der Annahme, daß Verarbeitung (computation) in technischen und biologischen Systemen letztlich auf denselben Prinzipien beruht, und dieselben Analysestrategien in beiden Bereichen anwendbar sind (Posner 1993). Dabei stellt Marr's (1982, Marr & Poggio 1977) top-down-Formulierung der drei Ebenen in der Analyse informationsverarbeitender Systeme einen entscheidenden Schritt hin zur der Entwicklung einer Metatheorie kognitiver Verarbeitung dar.

Marr's erste Ebene ist durch abstrakte Problemanalyse gekennzeichnet. Was soll das System tun? Die Funktion eines Systems und die dazugehörigen Bereiche, wie etwa Input- und Outputvariablen, Anfangs- und Endzustände, werden definiert. Auf der zweiten, algorithmischen Ebene wird das Problem in eine formale Prozedur übersetzt. Suboperationen werden definiert, und der Ablauf der Beanspruchung dieser Subfunktionen oder Module wird festgelegt. Auf der dritten Ebene, dem Level der physikalischen Implementierung, schließlich steht die Frage nach der Realisierung von Subfunktionen in biologischer oder technischer Hardware im Vordergrund.

Für das Verständnis kognitiver Systeme erscheinen die Marr'schen Betrachtungsebenen essentiell, wenn auch je nach Untersuchungsschwerpunkt und Methoden die Analyse auch von der unteren Ebene an aufwärts vorgenommen wird und sich auf einzelne Ebenen konzentriert. So ist wahrscheinlich neurophysiologische Forschung eher durch einen bottom-up (Black 1991) und psychologische Forschung eher durch den top-down Ansatz gekennzeichnet.

Das Problem der Schizophrenieforschung ist, daß die Ebene gestörten Verhaltens mit alterierten Funktionen auf sehr basaler Ebene, der der Transmitter und Rezeptoren, verbunden werden muß. Gerade im neurochemisch-zellphysiologischen Bereich ergaben sich in den letzten Jahren, nicht zuletzt wegen der Entwicklung neuer pharmakologischer Substanzen, entscheidende Fortschritte (Green 1998). Die Verhaltensebene jedoch ist nach wie vor durch eine stark phänomenologisch orientierte Betrachtungsweise gekennzeichnet. Auch ausgefeilte Beobachtungssysteme zur Quantifizierung des gestörten Verhaltens wie etwa SAPS, SANS und PANSS (Andreasen 1984a, 1984b, Kay, Opler & Fiszbein 1987) bilden nicht, oder nur indirekt, die gestörten grundlegenden Mechanismen ab (Andreasen 1997b).

Neuropsychologische Ansätze dagegen beruhen meist auf psychometrischen Tests, die psychologische Konstrukte abbilden. Da viele dieser Tests, wie z.B. Subskalen der 'Wechsler Adult Intelligence Scale' (WAIS, Wechsler 1955) oder der 'Wisconsin Card Sorting Test' (WCST, Heaton 1981), aber vorrangig dazu entwickelt wurden, zwischen gesunden Personen zu diskriminieren, sind diese Konstrukte häufig a posteriori faktorenanalytisch präzisiert worden und können damit erst in zweiter Linie gestörte kognitive Prozesse schizophrener Patienten abbilden. Problematisch kann der Einsatz dieser Verfahren werden, wenn sie mit bildgebenden Verfahren wie PET und funktionellem Kernspin (fMRI, functional magnetic resonance imaging), die Aktivierungsmuster des Gehirns erfassen, kombiniert werden. Die Zuordnung dieser meist hochkomplexen Aktivierungsmuster zu im Marr'schen Sinne unpräzise definierten kognitiven

Funktionen kann prinzipiell nur vage sein und führt zu den aus vielen Publikationen und mündlichen Präsentationen bekannten Diagrammen, die alle aktivierten Hirnbereiche bidirektional verbinden, angeblich ein Modell der untersuchten Funktion darstellen und wenig erklären.

Kognitionspsychologische Ansätze kommen häufig den Forderungen Marr's (1982) bezüglich der Analyse informationsverarbeitender Systeme relativ nahe. Sie basieren meist auf theoretischen Modellen, die in empirisch falsifizierbare Hypothesen umgesetzt werden. Jedoch lassen sie oft Alternativerklärungen für beobachtete Effekte zu (Cohen 1992). Ein im Vergleich zu gesunden Personen fast immer zu beobachtendes reduziertes Leistungsniveau bei Patienten kann ohne einen internen Vergleichsmaßstab, der intakte Funktionen in der klinischen Gruppe abbildet (Chapman & Chapman 1978), viele Gründe haben. Der Schluß auf eine spezifische Dysfunktion ist hier meist nicht gerechtfertigt.

Es ist Annahme der vorliegenden Arbeit, daß das Spezifitätsproblem in der kognitiven Schizophrenieforschung vornehmlich ein Problem der Selektivität von Störungen ist. D.h., es ist wesentlich einfacher zu zeigen, daß eine Störung spezifisch für eine klinische Gruppe ist, wenn zuvor nachgewiesen wurde, daß diese Störung selektiv in bestimmten Bereichen der Kognition auftritt, während andere unbeeinträchtigt sind. Es wird davon ausgegangen, daß der Einsatz der Analysestrategie Marr's bei diesem Unterfangen hilfreich ist.

So sind auf der Ebene der abstrakten Problemanalyse hypothetische Annahmen bezüglich der Funktion zwischen In- und Outputs notwendig. Durch die Analyse des Funktionsverlaufs, z.B. der Analyse von Steigungen in unterschiedlichen Bereichen der Funktion, ergeben sich Hinweise auf unterschiedliche Verarbeitungsmodi. So können beispielsweise abrupte Anstiege in der Reaktionszeit bei kontinuierlichem Anstieg des Informationsgehaltes von Reizen als Hinweis auf einen Wechsel von automatischer zu kontrollierter Verarbeitung (Shiffrin & Schneider 1977) verstanden werden (Krieger et al. 1990). Es ist denkbar, daß sich gestörte Informationsverarbeitung in einer unterschiedlichen Lage dieser Unstetigkeiten bemerkbar macht. Der Funktionsbereich vor Auftreten der Unstetigkeit kann als Vergleichsmaßstab zur Einschätzung gestörter Verarbeitungsprozesse dienen.

Auf der Ebene der Umsetzung eines Problems in Algorithmen ist die Definition von Subprozessen und ein Modell der Relationen dieser Subprozesse zueinander notwendig. Die gestörte Verarbeitung eines (Gesamt-) Systems kann selektiv durch Dysfunktionen einzelner Subprozesse oder durch Störungen der Relation einzelner Subprozesse

se zueinander verursacht sein. Durch eine geeignete Auswahl von Untersuchungsparadigmen sollte die Isolierung gestörter Funktionen möglich sein, d.h., Störungen betreffen selektiv einzelne Bereiche eines Modells und andere nicht. Spezifitätsaussagen sind dann möglich, wenn bei unterschiedlichen Erkrankungen unterschiedliche Störungsmuster beobachtbar sind.

Auf der Basis der skizzierten Überlegungen wird daher in der vorliegenden Arbeit versucht, ausgehend von den sehr einfachen Modellen der traditionellen Informationsverarbeitungspsychologie, kognitive Störungen bei schizophrenen Patienten zu isolieren. Die verwendeten Modelle werden dann durch Einführung zusätzlicher Annahmen auf komplexere kognitive Prozesse erweitert. Es besteht die Hoffnung, daß durch diese Strategie spezifische Funktionsdefizite nachweisbar und erklärbar werden, und so ein Beitrag zur Verbindung psychopathologischer Phänomene mit basalen Mechanismen auf der Zellebene geleistet wird.

Der notwendige Ausgangspunkt zur Erreichung dieses Ziels ist jedoch der Versuch einer Definition des häufig schillernd und unpräzise eingesetzten Begriffes der Kognition. Im Vordergrund steht dabei die Abgrenzung von verwandten Begriffen wie dem der Informationsverarbeitung, und die Einführung von Konzepten, die eine Analyse von Kognition erst ermöglichen, wie etwa die des Teil- oder Subprozesses, der isolierbaren Funktion und des Funktionsmodules. Es wird ein theoretischer Rahmen, in dem kognitive Prozesse als Aktivität von netzwerkartig miteinander verbundenen, simultan operierenden Basismodulen verstanden werden, entwickelt. Schemata (Arbib 1989) als ordnendes und strukturierendes Konzept werden eingeführt. Es wird gezeigt, wie Konflikte zwischen gleichzeitig aktiven und miteinander - um nicht redundant ausgelegte Funktionen - konkurrierenden Schemata Kontrollprozesse notwendig machen. Die in der Psychologie populäre Dichotomie automatischer und kontrollierter Prozesse wird im Hinblick auf die entwickelten Überlegungen dargestellt.

Basierend auf dem hier entwickelten Konzept der funktionell isolierbaren und neuroanatomisch lokalisierbaren Subprozesse wird ein Rahmen für die Interpretation simultan zu Aufgabenlösungsprozessen gemessener bioelektrischer Hirnsignale abgesteckt. Ansätze kognitionspsychologischer Untersuchungen mit der Methodik der ereigniskorrelierten Potentiale (‘event related potentials’, ERP), die für den experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit von Bedeutung sind, werden vorgestellt.

Es schließt sich eine Darstellung der heute üblichen Klassifikation schizophrener Störungen sowie der Ergebnisse kognitionspsychologischer und elektrophysiologischer Untersuchungen mit schizophrenen Patienten an. Die Notwendigkeit des Ausschlusses von Alternativerklärungen für beobachtete Effekte im Vergleich von Stichproben schizophrener Patienten mit gesunden Personen und anderen Patientenkollektiven und damit die Frage nach der Selektivität und Spezifität von Untersuchungsergebnissen in der Schizophrenieforschung schließen die Darstellung ab.

Schließlich werden eigene Untersuchungen vorgestellt, die auf den rigorosen Annahmen der Methodik des klassischen Informationsverarbeitungsansatzes (Donders 1868) beruhen. Deren – heuristische – Nützlichkeit bei der Isolierung von kognitiven Problemen schizophrener Patienten auf der Basis einfacher Modellvorstellungen wird demonstriert.

In einer zweiten Untersuchungsreihe wird, um eine Annäherung an die hier vorgeschlagene Definition von Kognition zu erreichen, das serielle Konzept der Informationsverarbeitung um die Existenz von Schleifen erweitert. Zu diesem Zweck und um die Realität außerhalb des Labors zu simulieren, werden Labyrinthaufgaben eingeführt. Deren methodische Probleme werden dargestellt und Möglichkeiten von deren Handhabung werden eingeführt.

In einer dritten Untersuchungsreihe wird zwischen offenen motorischen Reaktionen und verdeckten kognitiven Aktionen, die in einer adäquaten Reizverarbeitung notwendig werden, unterschieden. Zusätzlich zu Verhaltensdaten werden hier auch bioelektrische Hirnsignale erfaßt. Probleme elektrophysiologischer Messungen bei der Untersuchung kognitiver Probleme schizophrener Patienten werden diskutiert und ein neuer Ansatz der Handhabung biologischer Artefakte mittels non-parametrischer Regression wird eingeführt.

Es wird gezeigt werden, wie mit Hilfe von einfachen Reaktionszeitanalysen eine funktionelle Lokalisation von Störungen in algorithmischen (Marr 1982) Modellen kognitiver Prozesse möglich ist. Diese leitet die Analyse simultan erhobener bioelektrischer Signale, durch die wiederum die Grenzen der Aussagekraft von einfachen Verhaltensmessungen aufgezeigt werden.

Schließlich werden die Ergebnisse der dargestellten Untersuchungen zusammenfassend diskutiert und Fragen für weiterführende Untersuchungen werden aufgeworfen.

- 2 Stand der Forschung und theoretische Überlegungen
- 2.1 Funktionell isolierbare, hirnanatomisch lokalisierbare kognitive Subprozesse
- 2.1.1 Informationsverarbeitung und Kognition

Im Zentrum des Informationsverarbeitungsansatzes steht das Konzept des Systems ('black box', Automat), das Informationen aufnimmt, abhängig vom Systemzustand transformiert, abgibt und gleichzeitig durch die aufgenommene Information selbst verändert wird (Arbib 1989).

In Biologie und Psychologie kann es sich bei einem System einerseits um einzelne Neuronen, Netzwerke von Neuronen, zerebrale Kerngebiete und kortikale Areale oder um Personen handeln, andererseits können aber auch abstrakte, funktionelle Einheiten, wie Teilschritte oder Subprozesse in einer längeren Verarbeitungssequenz, Schemata (Arbib 1987a, 1989, Neisser 1967, 1976, Rumelhart 1980, Rumelhart et al. 1986) oder Knoten (MacKay 1987), ohne konkrete materielle Entsprechung gemeint sein. Bei der Analyse all dieser Systeme werden ähnliche Strategien angewandt, d.h., die Analyse auf unterschiedlichen Ebenen operiert mit demselben Begriffsinventar und die dort erhaltenen Einsichten in die Funktionen der einzelnen Systeme können aufeinander bezogen werden.

Ziel der Analyse informationsverarbeitender Systeme ist die Aufdeckung und quantitative Beschreibung funktionaler Beziehungen zwischen den verschiedenen Eingangs- (Input, I), Ausgangs- (Output, O) und Zustandsgrößen (State, S) eines Systems in der Zeit. So läßt sich zum Zeitpunkt t der Output als eine Funktion des Inputs und des momentanen Systemzustandes auffassen :

$$O_{i,t} = f(I_{i,t}, S_{i,t})$$

Der aktuelle Systemzustand kann als Funktion vergangener Zustände und der gerade anliegenden Eingangsgrößen beschrieben werden:

$$S_{i,t} = f(S_{i,t-1}, I_{i,t})$$

Inputinformationen bestehen einerseits aus Daten, die vom System bearbeitet und dann transformiert abgegeben werden, und andererseits aus Steuersignalen, die von außen zugeführt werden und die Verarbeitung im System regeln.

In der technischen Informationsverarbeitung spielen die Zustandsvariablen im allgemeinen eine untergeordnete Rolle, da das System seinen Zustand über längere Zeiträume nicht verändert. Der Output der Informationsverarbeitung ist durch die gerade anliegenden Inputvariablen vollständig bestimmt.

Bei biologischen Systemen spielen bereits kurzfristige Faktoren, wie das Ausmaß von Refraktärzuständen oder von Ermüdung, eine erhebliche Rolle. Diese Zustandsvariablen, die direkt den Output des Systems, z.B. seine Reaktionsgeschwindigkeit, beeinflussen, sind proportional zum Ausmaß der zuvor ausgeübten Aktivität bzw. zur Anzahl der zuvor durchgeführten Operationen. Sie bilden die kürzliche Verarbeitungsgeschichte des Systems ab, d.h., sie repräsentieren diese Geschichte.

In komplexeren biologischen Systemen wird der Output in zunehmendem Maß von derartigen Repräsentationen abhängig, die als systeminterne Zustände systemexterne Zustände abbilden. Engelkamp und Pechmann (1988, Pechmann & Engelkamp 1992) sprechen hier von mentalen Repräsentationen, die als kurz- oder langfristig gespeicherte frühere Informationen, die *memory configuration* (Arbib 1987a) oder Wissensbasis eines Systems bilden.

Diese Informationen dienen, eventuell gemeinsam mit von außen als Steuersignale zugeführten Größen, als Parameter (Cruse et al. 1990, Neumann 1989a, 1990b) bei der Kontrolle der Aktivität eines Systems, beispielsweise als Soll-Werte für eine Regelung durch negatives Feedback oder als Zielvorgabe in einem schleifenförmig strukturierten Prozeß ('Test-Operate-Test-Exit', TOTE-Einheit, Miller, Galanter & Pribram 1960).

Bei einer sich verbreiternden Wissensbasis wird der Output eines biologischen Systems immer weniger von den aktuellen Inputs und immer stärker von den als Wissen gespeicherten Informationen bestimmt, die auch zunehmend die Steuerung des Systems übernehmen. Daher erscheint es sinnvoll, diese Art der wissensbasierten, primär auf der Basis mentaler Repräsentationen stattfindende Verarbeitung als kognitive Prozesse (Mandler 1985) von einfacher, allein durch den Input bestimmter Informationsverarbeitung zu trennen.

Da kognitive Prozesse stets zu einer Änderung von Zustandsvariablen, d.h. zu einer Aktualisierung mentaler Repräsentationen, führen, wird sich die Art der ausgeführten Transformationen mit jeder Aktivität des Systems ändern. Dies bedeutet, daß das System in der Lage ist, sich an Änderungen in der Umwelt, Kontingenzen zwischen eigenem Verhalten und Umwelt und an innerorganismische Veränderungen wie etwa



Reifung, Altern oder Krankheit anzupassen. Wesentliches Kennzeichen kognitiver Prozesse ist daher ihre Adaptivität.

Traditionell wurden nur diejenigen Prozesse als kognitiv bezeichnet, die zwischen der Wahrnehmung von Reizen und dem Beginn von Handlungen stattfinden. Beispiele sind Identifikations-, Klassifikations-, Entscheidungs- oder auch Problemlösungsprozesse. All diesen Prozessen ist gemeinsam, daß sie neben der wahrgenommenen Information auch auf der Basis früherer Erfahrungen gewonnene Information benötigen (Neisser 1976).

Wahrnehmungsprozesse, die lange Zeit als ausschließlich inputgetrieben angesehen wurden, erwiesen sich als wissensgeleitete, konstruktive Verarbeitung, in der die von außen kommende Information eher die Rolle eines Anstoßes zur Bildung eines Perzepts auf der Basis vorhandener Schemata (Arbib 1989) übernimmt. Neisser (1967) spricht hier denn auch von Perzeption als Analyse durch Synthese.

Prozesse der Handlungssteuerung und Handlungsexekution sind durch ein Wechselspiel perzeptiver und motorischer Prozesse vor dem Hintergrund von Übung, d.h. der Erfahrung mit den auszuübenden Aktionen und den dabei zu erwartenden Wahrnehmungen, gekennzeichnet (Prinz & Sanders 1984).

Auf der Basis des Verständnisses von Wahrnehmungs- und Handlungsprozessen als wissensgeleitete Verarbeitungsprozesse erscheint es sinnvoll, die traditionelle Trennung von Perzeption, Kognition und Aktion aufzugeben (Prinz & Sanders 1984, Neumann & Prinz 1990) und diese drei Bereiche als auf gleichen Prinzipien beruhende kognitive Subprozesse anzusehen.

## 2.1.2 Kognitive Subprozesse

Der zentrale Untersuchungsansatz bei der experimentellen Analyse kognitiver Prozesse besteht darin, daß Personen Reize dargeboten werden, die von diesen auf der Basis zuvor gegebener Instruktionen bearbeitet werden und zu beobachtbaren Reaktionen führen.

Das Geschehen zwischen Stimuluspräsentation und Reaktion ist nur teilweise der introspektiven Beobachtung zugänglich; jedoch wird auch bei einfachen Aufgaben zumindest die Abfolge von Wahrnehmung und Reaktion erlebt und berichtet. Bei komplexeren Aufgaben wird u.a. zusätzlich die Notwendigkeit von visuellen Suchprozessen oder von Suchprozessen im Gedächtnis, von Vergleichen der erkannten Merkmale und von Ent

scheidungen auf der Basis von Bewertungen erlebt, die häufig von 'innerem Sprechen' begleitet sind und daher mitgeteilt werden können (Dörner 1976).

Vermutlich waren es diese introspektiven Beobachtungen, die zu einer der Grundannahmen der Kognitionspsychologie führten, daß kognitive Prozesse als Abfolge unterscheidbarer Teilprozesse verstanden werden können, die beginnend mit der Darbietung eines Reizes schrittweise bis zur Reaktion durchlaufen werden (Donders 1868). Jeder dieser Schritte ('Stages') übt eine spezifische Funktion im Rahmen des Gesamtprozesses aus. Das Ergebnis zeitlich vorhergehender Schritte dient als Eingangsgröße für folgende Teilprozesse. Teilprozesse sind durch einen Start- und Endpunkt auf dem Zeitkontinuum gekennzeichnet. Der Zeitverbrauch der gesamten Sequenz ist durch die Messung der Reaktionszeit erfaßbar.

Geht man von der Annahme aus, daß ein Teilprozeß mit seiner Aktivität erst beginnen kann, wenn die seines Vorgängers beendet ist, und dessen Ergebnis vollständig vorliegt, dann ergibt das zeitliche Ende eines vorhergehenden Teilprozesses den Startpunkt des folgenden ('diskrete Verarbeitung', Miller 1982, Taylor 1976). Die Reaktionszeit wächst hier mit jedem zusätzlichen Teilprozeß. Der Zeitverbrauch der einzelnen Schritte in diesem streng seriellen Modell kann geschätzt werden, indem verschiedene Subaufgaben präsentiert werden, die jeweils einen zusätzlichen Teilprozeß notwendig machen und die entsprechenden Reaktionszeiten subtrahiert werden.

Diese Subtraktions- (Donders 1868) oder Reaktionszeiterlegungsmethode (RT-Dekomposition) bildet nicht nur ein wesentliches Paradigma der traditionellen Informationsverarbeitungspsychologie, sondern bildet auch die Basis für Signalschätzverfahren, die bei modernen bildgebenden Meßmethoden (fMRI, PET) eingesetzt werden ('statistical parametric mapping', SPM, Friston 1997a, b). Sie ist außer in der Bestimmung von Zeitstrecken auch immer dann anwendbar, wenn eindimensionale Messungen ein Aufsummieren von Aktivität über die Zeit darstellen, wie es etwa die Maße der Sauerstoffutilisation in PET und fMRI sind. Bei Maßen im hochdimensionalen Raum, etwa wiederholten Messungen auf der Zeitachse in Bezug zu festen Zeitpunkten (Trigger) ergibt sie nur dann sinnvolle Ergebnisse, wenn davon ausgegangen werden kann, daß an allen Messungen in einer bestimmten zeitlichen Entfernung zum Trigger dieselbe Aktivität erfaßt wird. Insofern kann beispielsweise das Addieren und Subtrahieren von Zeit-Spannungsdiagrammen zu falschen Schlüssen führen (Averageproblem in der ERP-Forschung, Krieger et al. 1995).

Nachteil der Dekompositionstechnologie ist, daß bei der Konstruktion der notwendigen Subaufgaben die vermutlich involvierten Teilprozesse relativ gut bekannt sein müssen. Stehen beispielsweise zwei hypothetische Subprozesse in einer Wechselwirkung zueinander, d.h. ergibt der Output des zweiten Schrittes teilweise den Input des vorgeschalteten Schrittes, oder überlappt sich die Dauer der Aktivitäten der Subprozessen, können die Ergebnisse der RT-Zerlegung uninterpretierbar werden.

Um dieses Problem zu lösen, schlug Sternberg (1969) die 'additive factor effect method' vor. Im wesentlichen besteht das Vorgehen in der Applikation von varianzanalytischen Designs mit mindestens zwei unabhängig variierten Faktoren. Von jedem dieser Faktoren wird angenommen, daß er die Aktivität eines unterschiedlichen Teilprozesses beeinflusst. Ist dies der Fall, wird sich das in der varianzanalytischen Auswertung in signifikanten Haupteffekten bemerkbar machen.

Ein Beispiel für zwei Faktoren, die auf unterschiedliche Teilprozesse wirken, sind die Anzahl von dargebotenen Vergleichsmustern und das Ausmaß der Verrauschung auf den dargebotenen Mustern, wenn Probanden einen zuvor gespeicherten Stimulus im Muster-set identifizieren sollen. Die Faktoren führen beide zu signifikanten Haupteffekten in Reaktionszeitmessungen (Sternberg 1969). Man kann von unabhängigen 'feature extraction-' und 'memory scanning-' Prozessen ausgehen.

Ein typisches Beispiel für Versuchsanordnungen mit abhängigen Faktoren sind Doppelbelastungsaufgaben (Wickens 1992); eine 'memory scanning-' Aufgabe wie die zuvor beschriebene wird mit einer Vigilanzaufgabe kombiniert, d.h. zusätzlich sollen Töne, deren Präsentationsrate variiert wird, gezählt werden. In Varianzanalysen wird ein Interaktionseffekt der Variation beider Faktoren auf die Reaktionszeit beim Identifizieren der gespeicherten Muster erkennbar. Dies wird als Hinweis auf das Involviertsein einer weiteren – dritten – Subfunktion, hier der Aufmerksamkeitsallocation, gewertet.

Liegen unabhängige Subprozesse vor, sind die Methode der additiven Faktoren und die Subtraktionsmethode identisch. Der Zeitverbrauch der einzelnen Schritte kann unter der Voraussetzung signifikanter Haupteffekte durch Differenzbildung geschätzt werden. Das Auffinden von Interaktionen dagegen ist von heuristischem Wert, da sie auf bisher nicht bekannte Teilprozesse hinweisen, die mit revidierten und verfeinerten Untersuchungsdesigns isoliert werden können.

Durch die Annahme der Unabhängigkeit der einzelnen Teilprozesse in der traditionellen Informationsverarbeitungspsychologie ist eine konzeptuelle Nähe zur 'modularity of mind'-Hypothese des Philosophen J.A. Fodor (1983) gegeben, die stark durch die

Möglichkeiten und Restriktionen der technischen Informationsverarbeitungssysteme Ende der siebziger Jahre beeinflusst ist. Modularität wird hier durch 'informational encapsulation' und 'computational autonomy' definiert. Dies bedeutet, daß Module ihre Operationen ausschließlich auf der Basis der anliegenden Eingangsinformationen ausüben; während des Ablaufs der Verarbeitung sind sie unabhängig von zusätzlichen externen Informationen, insbesondere von weiteren Steuersignalen. Dies heißt auch, daß sie nach dem Beginn einer Operation von außen nicht mehr zu beeinflussen sind, und daß sie keine gemeinsamen Ressourcen wie etwa Gedächtnis- Aufmerksamkeits- oder Kontrollprozesse beanspruchen. Intern und untereinander sind die Module fest synaptisch verschaltet ('hard wired').

Da die von Fodor vertretene Definition der Modularität nur eine äußerst starre Reaktion auf Umweltereignisse erlaubt, wird sie auf Input- (sensorische) und Output- (motorische) Subprozesse begrenzt und durch ein flexibles zentrales, nicht-modulares, Verarbeitungssystem ergänzt, das für die Integration der Ergebnisse modularer Vorverarbeitung zuständig ist (Zeki 1993).

Die Unterscheidung von peripheren modularen und zentralen nicht-modularen Systemen findet sich in zahlreichen neuropsychologischen und kognitionspsychologischen Erklärungsansätzen (Umiltà 1988), beispielsweise in der Konzeption des 'supervisory system' von Norman & Shallice (1986), im 'parallel input serial analysis' Modell von Allen & Madden (PISA, 1990) oder implizit in der Unterscheidung von präattentiver, automatischer und kontrollierter, bewußter Verarbeitung in den verschiedenen Fassungen des Zwei-Prozeß Modells (Hasher & Zacks 1979, Kahneman & Treisman 1984, Neisser 1967, Posner & Snyder 1975, Schneider & Shiffrin 1977, Shiffrin & Schneider 1977a, 1977b).

Der Vorteil des Fodor'schen Modularismus ist, daß er dann, wenn eine modulare Struktur vorliegt, ein extrem präzises Verständnis des Systems ermöglicht. Jedoch ist die, zumindest bei psychologischen Fragestellungen, notwendige Ergänzung durch völlig anders strukturierte, übergeordnete Systeme für die Isolation gestörter Funktionen, etwa in der Neuropsychologie, eher ungünstig, da ein großer Anteil der in Frage stehenden Verarbeitungsprozesse außerhalb des modularen Systems liegen. Darüber hinaus ist eine Bestimmung der Verknüpfungspunkte zwischen Systembereichen mit extrem unterschiedlicher Struktur schwierig, bleibt oft vage (Shallice 1988) und steht im Widerspruch zu neuroanatomischen Befunden, die mit wenigen Ausnahmen im gesamten Gehirn einen ähnlichen strukturellen Aufbau zeigen (Mountcastle 1978, Kandel, Schwartz & Jessel 1996).

Geeigneter für die Analyse kognitiver Subprozesse und ihrer Relationen zueinander als der Ansatz Fodors (1983) ist das Modularitätskonzept Marr's (1982), daß sich aus Definition einer Subfunktion in modernen Computersprachen entwickelt:

"Any large computation should be split up and implemented as a collection of small sub-parts that are as nearly independent of one another as the overall task allows. If a process is not designed in this way, a small change in one place will have consequences in many other places. This means that the process as a whole becomes extremely difficult to debug or to improve, whether by a human designer or in the course of natural evolution, because a small change to improve one part has to be accompanied by many simultaneous compensating changes elsewhere" (Marr, 1976, p. 485)

Auswahl, Zahl und Relationen von Subprozessen ergeben sich hier durch die Notwendigkeit ein Problem in einen sinnvollen Algorithmus zu übersetzen. Die einzelnen Subprozesse sind hier gerade so unabhängig wie es der Problemlösung dienlich ist. Erfordert es die Problemlösung, lassen sich zusätzliche Eingänge von übergeordneten oder untergeordneten Funktionen definieren.

Ausgangspunkt der Analyse von Subprozessen ist dann einerseits die Problemdefinition, andererseits die Entwicklung eines hypothetischen Algorithmus (Marr 1982, Marr & Poggio 1977) mit prüfbaren Vorhersagen des Verhaltens der einzelnen Subfunktionen in einer experimentellen Operationalisierung. Jedoch ist anzunehmen, daß ähnlich wie bei der Entwicklung komplexerer Programme, die einzelnen Subfunktionen zunehmend abstraktere Aufgaben übernehmen, die dem introspektiven Verständnis, mit dem die Teilprozesse der frühen Informationsverarbeitungspsychologie (Sanders 1980) noch nachvollziehbar sind, nicht mehr ohne weiteres zugänglich sind. Dennoch ist auch für diese Funktionen davon auszugehen, daß sie im Rahmen algorithmischer Hypothesen, die versuchen, die funktionelle Organisation kognitiver Prozesse abzubilden, isolierbar sind.

### 2.1.3 Das Gehirn als modulares Verarbeitungssystem

Ausgehend von den Arbeiten Pierre Paul Brocas in den siebziger Jahren des 19. Jahrhunderts entwickelte sich der 'Lokalisationismus', eine Schule der Neurowissenschaften, die davon ausgeht, daß sich die Funktionen des Gehirns, einschließlich der sog. "höheren", kognitiven Leistungen auf die Aktivität von spezialisierten, lokalisierbaren Subsystemen zurückführen lassen. Exemplarisch seien hier Broca- und Wernicke-

Areal als "Zentren" für motorische und sensorische Aspekte der Sprachverarbeitung genannt. Durch die Untersuchung des Aufgabenlösungsverhaltens von Patienten mit neurologisch definierten Läsionen kann die Funktion der einzelnen Hirnbereiche festgestellt, und ihre Bedeutung für psychologisch relevante Prozesse aufgeklärt werden. Dabei ist die Modellierung des psychischen Apparates eines der zentralen Ziele („diagram-maker“, Shallice 1988).

Jedoch zeigte gerade die Untersuchung von Läsionsfolgen, daß zahlreiche Aspekte neurologisch bedingter Verhaltensdefizite nicht eindeutig bestimmten zerebralen Orten zuzuordnen sind. Dies führte zu der Gegenbewegung des 'Equipotentialismus', der vor allem auf theoretischen Argumenten des amerikanischen Neuropsychologen K.S. Lashley beruht (s. Luria 1973, Shallice 1988, Zeki 1993) und davon ausgeht, daß alle kortikalen Bereiche gleichermaßen unspezifisch zu der Entstehung von Kognitionen und Verhalten beitragen und eine lokalisatorische Eingrenzung einzelner Funktionen nicht möglich ist.

Die zum Teil heftig geführte Debatte zwischen 'Lokalisationisten' und 'Equipotentialisten' kennzeichnet die Neurowissenschaften, insbesondere die Neuropsychologie bis heute (s. z.B. die Diskussion um Shallice 1991 und Farah 1994 in den 'Behavioral and Brain Sciences'). Sie wurde stets wieder angestoßen, wenn durch neue Entdeckungen (z.B. die Aufklärung der Hirnmechanismen des Sehens durch Hubel & Wiesel 1979), technische Innovationen oder neue theoretische Konzeptionen, wie beispielsweise der Entwicklung des 'Konnektionismus' (Rumelhart & McClelland 1986), das Pendel in die eine oder andere Richtung schwang (vgl. Posner et al. 1988).

Gegenwärtig wird zunehmend der Gegensatz zwischen Lokalisationismus und Equipotentialismus aufgelöst zugunsten einer Integration beider Ansätze, die sich am deutlichsten in dem Verständnis von kognitiven Hirnfunktionen als Wechselspiel von funktioneller Integration und funktioneller Segregation zeigt (Friston 1997a, b). Mit Segregation ist nichts anderes gemeint, als daß sich Hirnfunktionen letztlich auf die Aktivität hochspezialisierter Module zurückführen lassen. Jedoch werden Hirnfunktionen als Ganzes nur verständlich, wenn man sie als seriell und vor allem paralleles Zusammenwirken, d.h. als Integration, vieler Module versteht. Posner (Posner et al. 1988, S.1627) verdeutlicht diese Sichtweise:

"elementary operations forming the basis of cognitive analyses of human tasks are strictly localized. Many of such local operations are involved in any cognitive task. A set of distributed brain areas must be orchestrated in the performance of even simple cognitive tasks. The task itself is not performed by any single area of the brain, but the operations that underlie the performance are strictly localized."

Letztlich kann dieser integrative Ansatz auf Mountcastle's (1978) Konzept der Basismodule, 'unit modules', zurückgeführt werden. Mountcastle kommt aufgrund neuroanatomischer, neurophysiologischer und entwicklungsbiologischer Überlegungen zu dem Schluß, daß sich mit wenigen Ausnahmen, etwa Kerngebieten wie dem Nucleus coeruleus, annähernd alle Neuronen des Gehirns und insbesondere des Kortex zu funktionell hochspezialisierten, ähnlich aufgebauten Basismodulen gruppieren. Die Leistungen des Gehirns lassen sich nach Mountcastle nur verstehen, wenn man sie als ein interaktives Zusammenwirken vieler dieser über weite Bereiche des Gehirns verteilten Basismodule begreift ('distributed processing').

Das einzelne Basismodul ist neben seiner Verschaltung mit anderen Basismodulen und seiner topischen Lokalisation vor allem durch die spezifischen Operationen gekennzeichnet, die es auf seinen Input ausübt. Diese Operationen sind bei Modulen im primären visuellen oder akustischen Kortex teilweise bekannt. Sie bestehen in der Verarbeitung bestimmter elementarer Reizmerkmale wie der Orientierung von Kanten oder den Frequenzen von Tönen. Das Wissen über die präzisen Funktionen der einzelnen Basismodule im Bereich des Parietal- und Frontallappens, aber auch im Motorkortex ist weit geringer, jedoch kann man auch hier von der Annahme einer funktionellen Spezialisierung der Basismodule ausgehen (Ghez 1985).

Die entscheidenden Hinweise für die Existenz der Basismodule ergaben sich aus den Arbeiten von Hubel & Wiesel (1979, Kuffler, Nicholls & Martin 1984). Sie führten Mikroelektroden senkrecht zur Kortexoberfläche durch die sechs Schichten der grauen Substanz und maßen Zelle für Zelle die Reaktion auf spezifische Reize. Dabei stellten sie fest, daß alle von einer Mikroelektrode erfaßten Neuronen auf dasselbe Reizmerkmal maximal reagieren. Im visuellen System handelt es sich dabei beispielsweise um die Orientierung dargebotener Kanten. Weicht eine Elektrode nur um wenige Mikrometer von der Senkrechten ab, so wird die Maximalreaktion erst durch geringfügig modifizierte Stimuluseigenschaften, etwa einen leicht veränderten Winkel der Kante, ausgelöst. Dies wird dahingehend interpretiert, daß Neuronen, die auf die Verarbeitung derselben Reizmerkmale spezialisiert sind, im Kortex säulenartig angeordnet sind.

Die Neuronen dieser Mikrosäulen sind vertikal über die sechs Schichten der Hirnrinde extrem synaptisch miteinander verschaltet. Demgegenüber ist die horizontale Verschaltung mit anderen Säulen, die vornehmlich über Axone von Pyramidenzellen erfolgt, wesentlich geringer ausgeprägt. Mit der Ausnahme der Area striata (ca. 260 Neuronen) bestehen alle Basismodule aus ca. 110 Neuronen und bilden geschichtete Säulen mit 30

µm Durchmesser. Benachbarte Basismodule erhalten identische - im Falle sensorischer Areale - thalamische Afferenzen und bilden sog. Hyper- oder Makrosäulen von .5-1. mm Durchmesser (Kandel 1985b, 1985c, Mountcastle 1978, Rakic 1988).

Benachbarte Mikrokolumnen decken die Variation eines bestimmten Reizmerkmals für einen bestimmten Ort der Peripherie, z.B. des Gesichtsfeldes oder der Haut (Kandel 1985b), vollständig ab. So setzen sich die einzelnen Hypersäulen der Area striata beispielsweise aus allen für die Verarbeitung von Kanten mit einer Orientierung von 0° bis 180° notwendigen Basiseinheiten zusammen. Im somatosensorischen Kortex wechseln sich Säulen, die auf Berührung, Haar- oder Gelenkbewegungen reagieren, mosaikartig ab. Gruppen von Säulen decken jeweils benachbarte Orte in der Peripherie ab (Kolb & Whishaw 1995).

Die Anordnung von Makrosäulen ist in sensorischen Kortizes topisch (retino-, somato- oder tonotopisch) bzw., wie die Repräsentation des Körpers im Motorkortex zeigt, topographisch (Penfield & Rassmussen 1959, Ghez 1985). Größere Gruppen topographisch-topisch geordneter Makrosäulen mit ähnlichen Funktionen formen Hirnareale, die sich meistens auch durch eine ähnliche Cytoarchitektur auszeichnen, was die Grundlage für die Hirnkartographie nach Brodmann bildete (Zeki 1993).

Die Funktionen zahlreicher Basismodule sind redundant ausgelegt, d.h. ganz ähnliche Operationen werden von verschiedenen, meist hierarchisch angeordneten, Basismodulen ausgeübt. Im Falle von Ausfällen bestimmter Module können andere deren Funktion - zumindest teilweise - übernehmen. Jedoch leistet jedes Hirnmodul einen spezifischen Betrag, und die volle Leistungsfähigkeit des Gesamtsystems kann nur im Zusammenspiel sämtlicher Subsysteme erreicht werden (Tulving 1983, Kandel 1985a). Andererseits kann dasselbe Basismodul je nach Situation ganz unterschiedliche Funktionen in der Verarbeitung übernehmen. Wie sich die Operationen eines Moduls hier auswirken, hängt davon ab, welcher Input gerade anliegt und woher er kommt, d.h. letztlich von der aktuellen Verschaltung des Moduls mit anderen (Zeki 1993).

Ursprünglich ging man davon aus, daß Basismodule hierarchisch-seriell miteinander verschaltet sind. So nahm man an, daß sensorische Informationen vom Thalamus aus zunächst an die primären sensorischen Areale geleitet werden. Über sekundäre sensorische Areale sowie sensorische Assoziationsgebiete werden sie dann zu den Assoziationsarealen übermittelt. Von dort aus sollte dann der Motorkortex angestoßen werden, der schließlich für die Initiierung der Bewegung verantwortlich ist (Kolb & Whishaw 1995). Jedoch zeigte sich, daß neben der hierarchischen Informationsübertragung immer auch eine parallele Übermittlung stattfindet. Im visuellen System z.B. finden sich tha-



lamische Afferenzen nicht nur in der Area striata (Area 17 nach Brodmann) sondern auch in sekundären sensorischen Kortizes (18,19) und im sensorischen Assoziationskortex (inferotemporal, parietal, 20, 21, 37). Diese Gebiete sind im allgemeinen simultan aktiv und liefern gleichzeitig Informationen an den parietalen Assoziationskortex (38, 39, 40), präfrontale und paralimbische Strukturen sowie zusätzlich an das frontale okulomotorische Feld. All diese Gebiete sind neben der hierarchischen Verschaltung auch rückläufig miteinander verbunden. Weiter existieren reziproke Verschaltungen mit homologen Strukturen auf der anderen Hemisphäre, so daß prinzipiell Makrokolumnen, die gemeinsam bestimmte Funktionen auf ihren Input ausüben, reziprok, auch über Hirnareale hinweg und teilweise mit subkortikalen Zwischenstationen, miteinander verbunden sind ('like-with-like'-Verschaltungen, Zeki 1993, Kolb & Whishaw 1995).

Die Wirksamkeit neuronaler Verschaltungen hängt vor allem von der Zahl und der Effizienz der Synapsen ab. Die Effizienz oder Stärke einer Synapse wird durch Faktoren wie der Menge verfügbaren Transmitters, dem Ort auf der postsynaptischen Membran, wo dieser seine Wirkung entfaltet, oder der Molekularstruktur der Synapse bestimmt. Zahl und Effizienz sind jedoch keine starren Größen, sondern unterliegen genetisch vorprogrammierten und lerngeschichtlich zu erklärenden Modifikationen (Rakic 1989, Rolls & Treves 1998). Ein aktivitätsabhängiger Auf- und Abbau synaptischer Verbindungen setzt sich über die gesamte Lebensspanne fort. Jede Aktivität von Neuronen führt damit auch zu strukturellen Veränderungen. Informationsverarbeitung „... ändert die molekulare Struktur von Synapsen ..., ihre Morphologie und sogar ihre Anzahl ...“ (Black 1991). Diese Veränderungen wirken sich dann wiederum auf zukünftige Informationsverarbeitungsprozesse aus.

Man kann die einzelnen Basismodule als intensiv miteinander synaptisch verschaltete Netzwerke ansehen, deren Neuronen hochspezifisch auf bestimmte Inputeigenschaften reagieren. Basismodule, die ähnliche Inputmerkmale verarbeiten, sind benachbart und bilden im Kortex Makrokolumnen, d.h. Module die die ganze Variation eines bestimmten Merkmals abdecken. Makrosäulen, die unterschiedliche Dimensionen eines Inputs analysieren, sind ebenfalls in räumlicher Nähe zueinander lokalisiert und bilden so die Grundlage für die Funktion von Hirnarealen.

Ein wahrscheinlicher Effekt dieser Architektur ist, daß sich bei der Verarbeitung eines spezifischen Inputs - dabei kann es sich um einen Reiz, die Vorbereitung einer motorischen Reaktion oder auch einen Gedächtniszugriff handeln - weite Bereiche des Kortex für kurze Zeitspannen in einem ähnlichen Aktivitätszustand befinden. Da die Aktivität von

Neuronen immer auch von Änderungen des Membranpotentials begleitet ist, die wiederum zu einer Polarisierung von kortikalen Kolumnen führen, wird sich eine gleichartige Aktivität vieler räumlich benachbarter Zellen in quantitativ faßbarer Weise auf räumliche Muster von an der Skalpoberfläche gemessener bioelektrischer Aktivität auswirken (Katznelson 1981a, Nunez & Pilgreen 1991). Diese Muster kann man als Momentaufnahme der aktuell vorliegenden Beanspruchung kortikaler Strukturen verstehen, wobei sich Zonen momentaner Aktivierung, bzw. erhöhter Erregbarkeit, von inhibierten Bereichen, bzw. Bereichen reduzierter Erregbarkeit, unterscheiden lassen (Birbaumer et al. 1990, Elbert & Rockstroh 1987, Rockstroh et al. 1992, Rösler, Heil & Glowalla 1993). Die Bedeutung der aktivierten und gehemmten Kortextbereiche für die Informationsverarbeitung kann vor dem Hintergrund neuropsychologischen Wissens zumindest grob eingeschätzt werden. Damit könnte, zumindest im Prinzip, die Analyse dieser Muster zur Überprüfung algorithmischer Modellvorstellungen kognitiver Prozesse eingesetzt werden.

#### 2.1.4 Schemata

Die Funktion der Kolumnen Mountcastle's (1978) besteht in der Durchführung hochspezialisierter Transformationen. Das beobachtbare Endresultat ihrer Aktivität jedoch ist hochkomplexes offenes oder verdecktes Verhalten, d.h. motorische Aktionen oder introspektiv erlebte Auseinandersetzung mit der Umwelt. Um eine Zuordnung zwischen diesen beiden Ebenen zu ermöglichen, wurde in den theoretischen Kognitionswissenschaften der auf Bartlett (1932) zurückgehende Begriff des Schemas geprägt (Arbib 1987a, 1989, Arbib, Conklin & Hill 1987, Rumelhart 1980, Rumelhart et al. 1986). Synonym werden auch die Begriffe 'Frame' (Minsky 1975) und 'Skript' (Schank & Abelson 1977) verwendet. Schemata ordnen und strukturieren die für die Informationsverarbeitung notwendigen, an Hirnstrukturen gebundenen Subprozesse. Deren Auswahl und zeitliche Anordnung bilden zusammen eine Art Programm für eine zu lösende Aufgabe. Schemata bilden daher die Grundlage für die 'funktionelle Architektur' (Farah 1994) des Gehirns.

Die Gesamtheit aller vorhandenen Schemata bilden das Langzeitgedächtnis. Schemata repräsentieren einerseits das Wissen über die Umwelt ('perceptual schemas', Arbib 1987a), andererseits regeln sie, welche Handlungen in welcher Weise und Reihenfolge zur Erreichung eines Ziels durchzuführen sind ('motor schemas' oder 'coordinated motor control programs', Arbib 1987a, 1989). Während der Verarbeitung werden perzeptuelle und motorische Schemata als Arbeitsgedächtnis (Baddeley 1992, 1993) aktualisiert ('instantiated schemas', Arbib 1987a). Dadurch werden sie teilweise der introspektiven

Beobachtung zugänglich und, da auch semantische Anteile des Schemas aktiviert sind, sprachlich kommunizierbar (Arbib, Conklin & Hill 1987). Gegebenenfalls werden mehrere Schemata kombiniert ('schema assemblage'). Mehrfach verwendete, assemblierte Schemata können als neue Schemata langfristig gespeichert werden.

Die physiologische Grundlage eines Schemas ist das Gesamt der für eine bestimmte Funktion notwendigen spezialisierten Basismodule und der zwischen ihnen existierenden aktivierten Verbindungen. Ein derart funktionell definiertes Schema ist nicht an eine Hirnregion gebunden, sondern kann sich über eine Vielzahl von zerebralen Strukturen verteilen. So setzen sich beispielsweise Schemata zur visuomotorischen Kontrolle aus Subsystemen im visuellen und im Motorkortex, im Kleinhirn und in den Basalganglien zusammen (Arbib 1987b). Welche lokalisierbaren Subsysteme aktiviert werden und welche Operationen diese in einer bestimmten Situation auf ihren Input ausüben, hängt von dem spezifischen Eingangsmuster und der Effizienz der synaptischen Verbindungen zwischen den Modulen ab. Da sowohl die einzelnen Basismodule, wie auch Ensembles gemeinsam aktivierter Basismodule neuronale Netzwerke darstellen, ist es im Prinzip möglich, ihr Verhalten rechnerisch zu modellieren (Anderson & Rosenfeld 1988, Arbib 1989, Palm 1982, Rumelhard & McClelland 1986).

Es konnte gezeigt werden, daß sich das Verhalten eines kooperativ arbeitenden Netzwerkes ändert, wenn das Membranpotential einzelner Elemente verstellt wird. Damit ändert sich die Entfernung zur Schwelle für die Auslösung von Aktionspotentialen und erhöht bzw. erniedrigt die Zahl notwendiger afferenter Impulse bis zur Weiterleitung ankommender Informationen (Palm 1982, Elbert & Rockstroh 1987). Die Beanspruchung eines neuronalen Netzes verändert darüber hinaus die Effizienz der Übertragung von Information an den einzelnen Synapsen. Oft aktivierte Verbindungen werden stärker, selten oder nicht benutzte werden geschwächt, bzw. abgebaut (Rakic 1989, Robinson 1992).

#### 2.1.5 Konflikte zwischen parallel aktivierten Schemata – Kontrollprozesse

Wesentliches Charakteristikum von Informationsverarbeitung durch das Gehirn ist, daß sie überwiegend parallel abläuft (Baars 1993, Neumann 1985, 1987). Über die Sinnesysteme gelangt ununterbrochen gleichzeitig Information zum Gehirn und breitet sich über parallel verschaltete Module aus. Simultan werden so 'bottom-up' (Schneider, Pimm-Smith & Worden 1994) zahlreiche Schemata und damit Verarbeitungsprozesse

gleichzeitig angestoßen. Deren Zahl und damit die Kapazität des Gesamtsystems ist im Prinzip annähernd unbegrenzt.

Jedoch sind in diesem System Konflikte möglich (Fracker & Wikens 1989, Navon & Miller 1987). Sie treten dann auf, wenn mehrere Schemata um ein Modul konkurrieren, das lediglich eine Operation pro Zeiteinheit durchführen kann, etwa die Ansteuerung einer Hand- oder Blickbewegung. Besonders problematisch wird es, wenn die verlangten Operationen inkompatibel sind.

Auch Blockaden zwischen simultan aktiven Subsystemen sind möglich. Warten zwei Subsysteme auf den Output des jeweils anderen, spricht man von einer 'tödlichen Umarmung' (Johnson-Laird 1983, 1989). In technischen Systemen führt gerade dieses Phänomen häufig zum Zusammenbruch der Verarbeitung.

Konflikte und Blockaden führen, wie man aus der Entwicklung technischer Parallelverarbeitungssysteme weiß (Johnson-Laird 1983, 1989, Shallice 1988), zu erheblichen Leistungsminderungen des Gesamtsystems.

Im Prinzip gibt es nur zwei Wege, Konflikte und Blockaden in der Parallelverarbeitung zu verhindern, wenn man die Möglichkeit, das System so groß auszustatten, daß sie nicht auftreten können, als unmöglich ausschließt. Der erste besteht in einer festen Verdrahtung, die das System zwar schnell, aber extrem unflexibel macht. Die zweite Strategie ist die Einführung von übergeordneten Kontrollprozessen.

Diese Kontrollprozesse oder 'supervisory systems' (Norman & Shallice 1986, Shallice & Burgess 1993) initiieren eine Bewertung der konkurrierenden Informationen. Sie bringen sie in eine Rangreihe ('contention scheduling'), verwerfen irrelevante Information und lösen nacheinander das Abarbeiten wichtiger Informationen aus. Dies setzt einen Abgleich mit den momentan aktuellen Handlungszielen des Systems voraus. Zusätzlich muß ein kontrollierendes System über zumindest begrenzte Speichermöglichkeiten verfügen. Damit während des notwendigerweise seriellen Abarbeitens keine der gereihten Informationen verloren gehen, müssen sie zum Zeitpunkt des Auftretens der Konflikte komplett zwischengespeichert werden. Dieses Buffern dürfte eine der Funktionen eines Arbeitsgedächtnisses sein (Baddeley 1986, 1992, 1993).

Auf jeden Fall wird die Verarbeitungskapazität des Gesamtsystems durch die begrenzten Verarbeitungsmöglichkeiten eines aus mehreren Richtungen beanspruchten Subsystems eingeschränkt (vgl. die 'multiple resource'-Theorie, Navon & Gopher 1979, Wickens 1992). Die Wahrscheinlichkeit, daß mehrere Schemata um die Leistungen eines hochspezialisierten Subsystems konkurrieren, wird bei Schemata, die sehr ähnliche Funktionen ausüben, größer sein als bei sehr unterschiedlichen. Dies erklärt, warum beispiels-

weise Doppelbelastungsaufgaben in einer Modalität schwieriger zu bearbeiten sind als in verschiedenen (Wickens 1992).

Der Eingriff eines Kontrollsystems in den Konflikt um ein neuronales Modul kann durch eine Senkung des Aktivierungsniveaus in den einzelnen beteiligten Schemata, d.h. in den Basismodulen oder Netzwerken von Basismodulen, die den konkurrierenden Input produzieren, geschehen. Die Aktivität in momentan weniger wichtigen Netzwerken wird gedämpft und wahrscheinlich in den für die Bewältigung einer gestellten Aufgabe relevanten Netzwerken gleichzeitig erhöht. Diese Aktivitätsregulation kann durch Verstellung des Membranpotentials der einzelnen beteiligten Neurone erreicht werden. Wird es erniedrigt, ist die Schwelle für die Weiterleitung von Information erhöht. Umgekehrt kann durch Erhöhung des Membranpotentials die Aktivität von Netzwerken gesteigert und damit die von ihnen durchgeführte Verarbeitung gebahnt werden. Elbert & Rockstroh (1987, Birbaumer et al. 1990, Palm 1982) sprechen hier von Schwellenregulation. Da angenommen wird, daß sich die Hemmung der Aktivität kortikaler Strukturen in bioelektrischen Signalen an der Skalpoberfläche durch positive Deflexionen und Aktivitätssteigerungen durch Negativitäten bemerkbar machen, müßten sich die Eingriffe eines kontrollierenden Systems in raum-zeitlichen Signalmuster identifizieren lassen (Rösler 1982).

Durch die Hemmung vieler Schemata mit momentan geringerer Relevanz und die Steigerung der Aktivität von zerebralen Strukturen, die situationsrelevante Aspekte bearbeiten, wird die Aktivität des Gesamtsystems gleichsam auf bestimmte Ausschnitte des Reiz-Inputs fokussiert, während andere Aspekte in den Hintergrund treten und ignoriert werden. Dies könnte im introspektiven Erleben der Person einer Fokussierung der Aufmerksamkeit auf bestimmte Merkmale der Situation entsprechen (James 1890).

Eine weitere Funktion eines kontrollierenden Systems besteht vermutlich in der Spezifikation notwendiger Schemata für das Erreichen selbstgesetzter Handlungsziele. Hier werden im Sinne einer top-down-Regulation (Schneider, Pimm-Smith & Worden 1994) Schemata und deren Subsysteme aktiviert, die im Rahmen des zu erreichenden Zieles von Bedeutung sind, während andere momentan irrelevante Schemata gedämpft werden. Diese Vorbereitung ermöglicht schnelle und adäquate Reaktionen auf erwartete Ereignisse und mindert die Gefahr von eventuellen zeitkonsumierenden Verarbeitungskonflikten.

### 2.1.6 Automatische und kontrollierte Modi der Informationsverarbeitung

Schemata spezifizieren die Parameter der Informationsverarbeitung. Sie geben an, was in einer gegebenen Situation mit der als Reiz dargebotenen oder durch Reaktionen selbst erzeugten Information zu geschehen hat, welche Operationen in welcher Reihenfolge durchzuführen sind und welche Aspekte ignoriert und welche verarbeitet werden müssen. Mit Neumann (1984, 1985, 1989a, 1989b, 1990a) kann man hier von direkter Parameterspezifikation sprechen: Was zu geschehen hat, hängt ausschließlich von der Reizsituation und den vorhandenen Parametern ab; es bedarf nicht zusätzlicher, durch übergeordnete Systeme zugeführter Größen, d.h. einer indirekten Parameterspezifikation. Neumann sieht direkte Parameterspezifikation als entscheidendes Kriterium für die Automatisität eines Informationsverarbeitungsprozesses an.

Die Bestimmung der Kriterien für automatische Verarbeitung und die Untersuchung der Bedingungen für die Entwicklung von Automatisität sind seit der Einführung des Zwei-Prozeß-Modells in die Psychologie (Hasher & Zacks 1979, Treisman & Gelade 1980, Neisser 1967, Posner & Snyder 1975, Schneider & Shiffrin 1977, Shiffrin & Schneider 1977a, 1977b) Gegenstand zahlreicher theoretischer Kontroversen und experimenteller Arbeiten mit teils widersprüchlichen Annahmen und Ergebnissen.

Automatismen laufen bei Vorliegen geeigneter Stimulationsbedingungen reflexartig invariant ab (Posner 1978). Die Verarbeitung ist starr, schnell (Posner & Snyder 1975) und eignet sich eher für einfaches Inputmaterial (Neisser, Hirst & Spelke 1981). Intern (Taylor 1976) sind Automatismen häufig parallel organisiert. Trotz steigenden (metrischen) Informationsgehaltes von Reizen steigt der Zeitverbrauch nicht (Neisser 1967, Strayer & Kramer 1990, Treisman & Gelade 1980).

Der Ablauf automatischer Prozesse ist unter entsprechenden Inputbedingungen kaum zu verhindern, steht also nicht unter intentionaler Kontrolle und ist der introspektiven Beobachtung nicht zugänglich (Kahneman & Treisman 1984, Neumann 1984, Posner & Snyder 1975). Andererseits werden zeitlich ausgedehnte, automatische Verarbeitungssequenzen, wie beispielsweise Handlungen, oft intentional gestartet (Neumann, 1989a).

Der Ablauf von Automatismen bedarf nicht der Zuwendung von Aufmerksamkeit (Shiffrin, Dumais & Schneider 1981). Automatische Verarbeitung wird als wenig anstrengend und das Kurzzeitgedächtnis nicht belastend erlebt (Schneider, Pimm-Smith & Worden 1994). Sie beansprucht folglich nicht die Kapazität zentraler Ressourcen (Norman & Bobrow 1975). Im Gegensatz dazu werden auch Prozesse, die unwillkürlich Aufmerksamkeit absorbieren, als automatisch bezeichnet (Shiffrin, Dumais & Schneider 1981). So wird die

Orientierungsreaktion als komplexer Automatismus aufgefaßt (Rösler 1982, Yantis & Jonides 1984). Jedoch hängt die Stärke der Reaktion auf abrupt auftretende Reizereignisse immer auch vom Ausmaß der Fokussierung auf die momentane Tätigkeit ab (Yantis & Jonides 1990).

Der Gegensatz zur automatischen Verarbeitung ist durch die kontrollierten Prozesse Schneider und Shiffrin's (1977, Shiffrin & Schneider 1977a), die bewußten Prozesse Posner & Snyder's (1975, Sternberg 1996), die Prozesse der fokalen Aufmerksamkeit Neissers (1967, Treisman & Gelade 1980) oder die 'effortful processes' Hasher & Zacks (1979) gegeben. Wie schon diese Aufzählung zeigt, wird kontrollierte Verarbeitung als bewußt, aufmerksamkeitsabsorbierend und anstrengend erlebt. Sie ist seriell und langsam, aber ermöglicht flexible Reaktionen auf neue Reizkonfigurationen. Die Reaktionszeit wächst im allgemeinen linear mit der Komplexität der Stimulussituation.

Kontrollierte Verarbeitung hat einen hohen Kapazitätsbedarf (Allport 1980, Rösler 1982) und interferiert im Gegensatz zum automatischen Processing in hohem Maße mit anderen simultan ablaufenden Verarbeitungsprozessen.

Vor allem auf der Ebene elementarer Mikroprozesse kann Automatizität angeboren sein oder durch Reifungsprozesse erreicht werden (Hasher & Zacks 1979). Als Beispiel ist hier die präattentive Erfassung einfacher Reizmerkmale ('features', Treisman & Gelade 1980, Neumann 1989a) zu nennen. Jedoch ist Automatizität im allgemeinen das Ergebnis ausgedehnter Übung (Kramer, Strayer & Buckley 1990). Dabei ist eine konsistente Relation zwischen Reizen und Reaktionen eine wesentliche Voraussetzung (LaBerge 1981, Kornblum, Hasbroucq & Osman 1990, Kramer, Strayer & Buckley 1990). Sie führt nach Schneider (1985) zu einer Stärkung neuronaler Input-Output-Verbindungen ('Strength'-Theorie der Automatisierung). Anderson (1982) betrachtet darüber hinaus bei der Entwicklung motorischer Fertigkeiten die Verknüpfung ('composition') von Einzeloperationen und deren Kontrollparametern ('proceduralization') als notwendige Voraussetzungen für Automatizität (Brown & Carr 1990). Cheng (1985) vermutet, daß bei der Entstehung automatischer Verarbeitung stets auch Restrukturierungsprozesse stattfinden, d.h., daß der neue, nun automatisch ablaufende Verarbeitungsalgorithmus auch durch eine neue und effizientere Anordnung der einzelnen Schritte gekennzeichnet ist. Manche Autoren bezeichnen Informationsverarbeitungsprozesse erst dann als automatisch, wenn sie im Laufe der Übung ein im Sinne eines Reaktionszeitkriteriums (MacLeod, McLaughlin & Nimmo-Smith 1985) änderungsresistentes Optimum erreicht haben (Hasher & Zacks 1979, Schneider 1985, Shiffrin & Schneider 1977a).

Während automatische Prozesse in der ursprünglichen Definition durch das Fehlen der Beanspruchung von Aufmerksamkeitsressourcen definiert waren (Shiffrin & Schneider 1977a), gehen andere Autoren eher von einer mit zunehmender Übung allmählich abnehmenden Notwendigkeit aktiver Aufmerksamkeitszuwendung aus (Cohen, Dunbar & McClelland 1990, Kahneman & Treisman 1984, MacLeod & Dunbar 1988).

Während sich in der Literatur zahlreiche experimentelle Ansätze finden, automatische Prozesse vom gleichzeitigen Einfluß kontrollierter Prozesse zu isolieren, sind Bemühungen in umgekehrter Richtung eher selten (Shallice 1994). Selbst wenn man versucht, automatische Verarbeitung auf basale sensorische und motorische Prozesse zu beschränken, scheint es fast unmöglich, kontrollierte Verarbeitung zu isolieren. Dies kann als Indiz für ein – auf der Basis der Überlegungen zu in Schemata organisierten Netzwerken von Basismodulen zu erwartendes – Überwiegen automatischer Verarbeitung mit gelegentlichen kontrollierten „Einstreuungen“ gewertet werden. Jedoch ist auch die Frage, wie kontrollierte Prozesse in automatische Verarbeitung eingreifen, mit wenigen Ausnahmen (Neumann 1989a) kaum thematisiert worden und wird nur - eher implizit - in Arbeiten zur Entwicklung von Automatizität diskutiert (Schneider 1985, Detweiler & Schneider 1991).

Während Shiffrin und Schneider (1977) ganze Verarbeitungssequenzen, entsprechend den von ihnen verwendeten Versuchsanordnungen des 'consistent' und 'varied mapping' beim visuellen Suchen, als entweder automatisch oder kontrolliert ablaufend ansehen und ansonsten von einer nicht weiter spezifizierten "Mischung" der beiden Modi ausgehen (Hoffmann 1990), sehen jedoch andere Autoren (Logan 1978, Neumann 1985, 1989a, 1989b, van der Heijden 1990) Automatismen als die Grundbausteine kognitiver Prozesse an, deren Einsatz durch übergeordnete Instanzen kontrolliert wird. Automatische Verarbeitung findet sich hier meist eher auf der Ebene der initialen sensorischen Vorverarbeitung und bei der Nutzung motorischer Skills. Die Wirkungsweise des Einsatzes kontrollierender Prozesse wird nicht genau beschrieben, jedoch sieht Neumann (1989a) als eine der Aufgaben eines kontrollierenden Systems die Spezifikation von Parametern nach abgeschlossener Handlungsplanung an. Die Ausführungen Neumanns können möglicherweise im Sinne einer antizipatorischen Bahnung von bei einer intendierten Handlung voraussichtlich notwendigen, automatischen Teilprozessen verstanden werden. Dies hat den Vorteil, daß Automatismen, die definitionsgemäß unter Reizkontrolle stehen, auch intentional in Handlungen inkorporiert werden können. Bei Vorliegen eindeutiger Stimulationssituationen kann dies dazu führen, daß ausgedehnte Verhaltenssequenzen "quasi"-



automatisch ablaufen, dies auch ohne die zum Erreichen von Automatizität notwendige Zahl von Übungsdurchgängen.

Liegen komplexe, widersprüchliche oder neue Reizkonfigurationen vor, wird die Bereitstellung von automatischen Verarbeitungsoperationen nur kurze Abschnitte einer Aufgabenlösung umfassen können. Erst nachdem deren Ergebnisse von einem übergeordneten System evaluiert (Mandler 1985, Norman & Shallice 1986, Shallice 1994) und entsprechend weitere Schritte der intendierten Handlung geplant wurden, kann die Verarbeitung auf der Basis automatisch ablaufender Operationen fortgesetzt werden. Das System steht nicht direkt unter der Kontrolle externer Information, sondern die Reaktion ergibt sich erst in Folge der kognitiven Verarbeitung der Stimulussituation durch eine übergeordnete Kontrollinstanz. Die Parameterspezifikation erfolgt indirekt, was von Neumann (1989a) als Definitionskriterium der kontrollierten Verarbeitung angesehen wird. Die Notwendigkeit des Einsatzes kontrollierender Prozesse ist insbesondere bei Konflikten zwischen simultanen Informationsverarbeitungssequenzen (Fracker & Wickens, 1989, Navon & Miller, 1987) gegeben. Ein Beispiel ist hier die Bearbeitung von Stroop-Aufgaben (Stroop 1935): Die Druckfarbe eines Farbwortes soll angegeben werden, z.B. 'rot', blau gedruckt soll zur Reaktion 'blau' führen. Identifikationsprozesse von Farbe und Wortbedeutung laufen vermutlich synchron ab und aktivieren annähernd zeitgleich das Responsesystem. Jedoch muß das eine Verarbeitungsergebnis unterdrückt werden, was nur mit einer erheblichen, subjektiv spürbaren Anstrengung gelingt. Dieser Stroop-Effekt ähnelt dem sogenannten 'cross talk' Phänomen (Navon & Miller 1987). Dieses tritt bei Doppelbelastungsaufgaben auf, wenn an einem Ohr oder einer Stelle im Gesichtsfeld, einem 'Kanal', ein Reiz dargeboten wird, der, tritt er im anderen Kanal auf, mit einer entgegengesetzten Reaktion beantwortet werden muß. Auch hier ist eine erhebliche, von subjektiv erlebter Anstrengung begleitete Verlangsamung zu beobachten, die wahrscheinlich auf den Einsatz kontrollierender Prozesse zurückzuführen ist.

Zusammenfassend kann man festhalten, daß die Dichotomie automatisch-kontrolliert für das Verständnis kognitiver Prozesse weniger sinnvoll erscheint als eine Unterscheidung zwischen automatisch ablaufender Verarbeitung und kontrollierender Eingriffe in diese Prozesse, die aufmerksamkeitsfordernd sind und das gerade ablaufende Geschehen und dessen Zwischenergebnisse bewußt machen. Die automatisch ablaufende Verarbeitung wird bottom-up bei Vorliegen von Reizen oder top-down zum Umsetzen von Intentionen initialisiert ('instantiiert'). Dabei kann man sich vorstellen, daß dieser top-down Start von einem übergeordneten kontrollierenden System ausgeht. Dieses greift auch dann ein,

wenn Konflikte in gleichzeitig ablaufenden Informationsverarbeitungsprozessen auftreten und damit möglicherweise bewußt werden.

Falls kognitive Prozesse durch ein Vorwiegen von Automatismen mit gelegentlichen Eingriffen kontrollierender Systeme gekennzeichnet sind, und sich darüber hinaus adaptiv verhalten, d.h. angepaßt an wechselnde Reizgegebenheiten und die wachsende Erfahrung mit diesen, ist es kaum verwunderlich, daß in der allgemeinen Psychologie kaum Untersuchungen zu kontrollierenden Prozessen existieren. Auf der Basis von Verhaltensmessungen allein sind geeignete Untersuchungsparadigmen schwer vorstellbar (Shallice 1994). Deswegen konzentriert sich die Forschung hier auf neuropsychologische Ansätze mit Patienten, bei denen man aufgrund identifizierter Läsionen, meist im Bereich des Frontallappens, von Dysfunktionen kontrollierender Instanzen ausgeht. So konnte gezeigt werden, daß die top-down Aktivierung von Handlungsschemata bei Läsionen der motorischen Supplementärareale im Bereich des medialen Frontalhirns beeinträchtigt ist (Goldberg 1985, DeRenzi & Barieri 1992). Schwartz und Mitarbeiter (1991) sprechen hier von einer ‚frontalen‘ Apraxie, die zum Unvermögen, Handlungen in eine Rangreihe zu bringen, führt. In einer ähnlichen Richtung läßt sich wahrscheinlich auch die Inflexibilität im WCST bei Patienten Milners (1965) mit präfrontalen Defekten interpretieren.

Wie bereits zuvor diskutiert (vgl. 2.1.5), ist eine theoretische Möglichkeit für den Eingriff eines kontrollierenden Systems in die Informationsverarbeitung durch die Regulation von Schwellen (Elbert & Rockstroh 1987) in momentan aktiven neuronalen Netzen gegeben. Zur Zeit weniger relevante Netzwerke, Schemata, werden gehemmt. Diejenigen Schemata, die für die Bewältigung einer vorliegenden Aufgabe von Bedeutung sind, bleiben unbeeinflußt oder die Weiterleitungsschwellen werden gesenkt. Diese Prozesse führen vermutlich zu abrupten Änderungen bioelektrischer Hirnaktivität auf dem Skalp. Da dort ausgedehnte Positivierungen meist als Hinweis auf das Vorliegen inhibitorischer Prozesse in unter der Elektrode liegenden Kortextbereichen gesehen werden (Birbaumer et al. 1990, Rösler, Heil & Glowalla 1993), können sie als Korrelat der Aktivität kontrollierender Prozesse interpretiert werden. So betrachtet Rösler (1982) die P300-Welle, die im Latenzbereich um 300 ms nach Onset von Reizen auftritt, welche die Probanden beachten sollen und mit denen sie etwas tun, als Indikator für den Modus der kontrollierten Verarbeitung. In eine ähnliche Richtung geht das Konzept der P300 als ‚reset wave‘ von Grossberg (1987). Auch wurden multiple P300 Wellen beobachtet, die als wiederholte

Eingriffe eines kontrollierenden Systems angesehen werden können (Johnson & Donchin 1985, Johnston, Miller & Burleson 1986).

Im Prinzip sollten also durch die Analyse von topographischen Spannungsmustern in der Zeit sowohl die Zeitpunkte kontrollierender Prozesse, wie auch die kortikalen Substrate aktuell ausgewählter Schemata bestimmbar sein. Vorausgesetzt wird, daß einerseits Potentialmessungen als Absolutmessungen gehandhabt werden können, andererseits eine eindeutige Zuordnung zwischen aktiven und gehemmten Kortexbereichen und der Skalpverteilung von Potentialen möglich ist. Beide Voraussetzungen sind nicht erfüllt. Dennoch könnte unter Berücksichtigung einer Reihe von methodischen Problemen die Erfassung von bioelektrischen Hirnsignalen ein sinnvoller Ansatz bei der Analyse gesunder und gestörter kognitiver Prozesse sein.

## 2.2 Grundlagen und Probleme elektrophysiologischer Untersuchungsansätze in der Kognitionsforschung

Bereits im Jahre 1875 berichtete der britische Physiologe R. Caton, daß die Reizung mit Lichtblitzen zu vorübergehenden Änderungen der kortikal am Affen- oder Kaninchenhirn abgeleiteten elektrischen Aktivität führt. Für das menschliche, an der Schädel- oder Skalp-Oberfläche abgeleitete Elektroenzephalogramm (EEG) wurden vergleichbare Beobachtungen - Sistieren des Alfarhythmus, Entwicklung einer desynchronisierten niederamplitudigen Aktivität mit vereinzelt niederen Frequenzen Potentialdeflektionen - erst in den dreißiger Jahren dieses Jahrhunderts publiziert (Cruikshank 1937, Berger 1938).

Obwohl schon in diesen frühen Arbeiten Angaben über die Zusammenhänge zwischen Amplitude und Latenz der zerebralen Antwort und Reizstärke, motivationalen Variablen und Charakteristika des vor Stimulation vorherrschenden EEGs gemacht wurden, begann eine systematische Erforschung der reizevozierten Hirnantwort erst in den fünfziger Jahren nach der Einführung der Mittelungstechnik in die Physiologie durch Dawson (1954). Er griff eine auf Laplace zurückgehende Idee auf, die es ermöglicht, ein wiederholt auftretendes, konstantes, in hochamplitudigen zufälligen Schwankungen verborgenes Signal zu schätzen (s. Donchin 1979, Reagan 1989). Unter der Annahme, daß identische Reize identische Hirnantworten auslösen, und, daß das während der Reizung gemessene EEG eine algebraische Summe aus diesen Hirnantworten und unabhängig von diesen generiertem, zufällig varierendem Hintergrund-EEG ist, kann durch Mittelung von unter vergleichbaren Stimulationsbedingungen abgeleiteten EEG-Abschnitten die `wahre` nicht

durch Zufallsfluktuationen kontaminierte Hirnantwort als Zeit-Spannungs-Diagramm erfaßt werden.

Die Deflektionen des mittleren Zeit-Spannungs-Diagramms werden einerseits durch physikalische Merkmale dargebotener Stimuli, die sich auf physiologische Prozesse der Reizaufnahme, -transmission und -ausbreitung in sensorischen Kortexarealen auswirken, beeinflußt. Andererseits kovariieren sie auch mit psychologisch definierten Größen, wie Reizbedeutung und Verarbeitungsinstruktion, Intentionen oder emotionalen Faktoren. Diese nach psychologisch definierten Reiz-„Ereignissen“ („events“) abgeleiteten mittleren Zeit-Spannungs-Diagramme werden als "ereigniskorrelierte" Potentiale (EKP, 'event-related-potentials' ERP) bezeichnet, während Registrierungen der unmittelbaren Folgen von Aufnahme und Transmission peripherer Reizereignisse als evozierte Potentiale (EP) bezeichnet werden. Die Messung von EP wird in Neurologie, Ophthalmologie und Audiologie als diagnostisches Verfahren eingesetzt.

Das ERP (Abb. 2.1) besteht, ähnlich wie das EP, aus einer über Versuchsbedingungen hinweg mehr oder minder ähnlichen Abfolge von positiven und negativen Deflektionen. Daher lag der Gedanke nahe, diese Deflektionen, die unter der Voraussetzung vergleichbarer Latenz, vergleichbarer Größenordnung der Amplitude, topographischer Verteilung und Morphologie, als Komponenten des ERP bezeichnet werden, kognitiven Teilprozessen zuzuordnen (Rösler 1982, Ritter et al. 1983a,b, Tueting 1977, Kutas & Dale 1997). Insbesondere der Ansatz der sogenannten 'mentalen Chronometrie' (Coles et al. 1995, Chase et al. 1984, Meyer et al. 1988, Kutas et al. 1977, Posner 1978) erhofft sich durch die Analyse von Latenzen einzelner ERP-Deflektionen einen über die Messung von Reaktionszeiten hinausgehenden Aufschluß über die zeitliche Struktur mentaler Prozesse. Amplitude und Skalpverteilung werden darüber hinaus als Hinweis auf Extensität und Lokalisation der in Frage stehenden Prozesse gewertet (Rösler 1982).

Im Kontext dieser Annahmen werden Potentialdeflektionen mit negativer Polarität zu unterschiedlichen Aufgabenlösungsprozessen wie Reizdiskrimination (N250), semantischer Verarbeitung (N400), Erwartungen („Contingente negative Variation“, CNV), sowie kognitiven und motorischen Präparationsprozessen ('readiness potential') in Beziehung gesetzt (McCallum et al. 1988, Rockstroh et al. 1982, Rösler, Heil & Glowalla 1993). Länger dauernde positive Potentialausschläge (P300) dagegen werden als Indikatoren für die Aktualisierung von Schemata (Donchin & Coles 1988), den Abschluß von Verarbeitungsprozessen (Desmedt 1980) oder den Ablauf kontrollierter, d.h. bewußter (Sternberg 1996) Reizverarbeitung (Rösler 1982) angesehen.

Die Zahl der ERP-Untersuchungen mit kognitiven Fragestellungen ist in den letzten 30 Jahren kontinuierlich angewachsen und eine, auch nur auszugsweise, Darstellung ihrer Ergebnisse würde den Umfang der vorliegenden Arbeit sprengen. Es wird daher darauf verzichtet und auf die Diskussion von ERP-Befunden bei schizophrenen Patienten (2.3.3) verwiesen. Statt dessen sollen hier einige grundsätzliche Probleme bei der Interpretation von ERP-Studien skizziert werden.

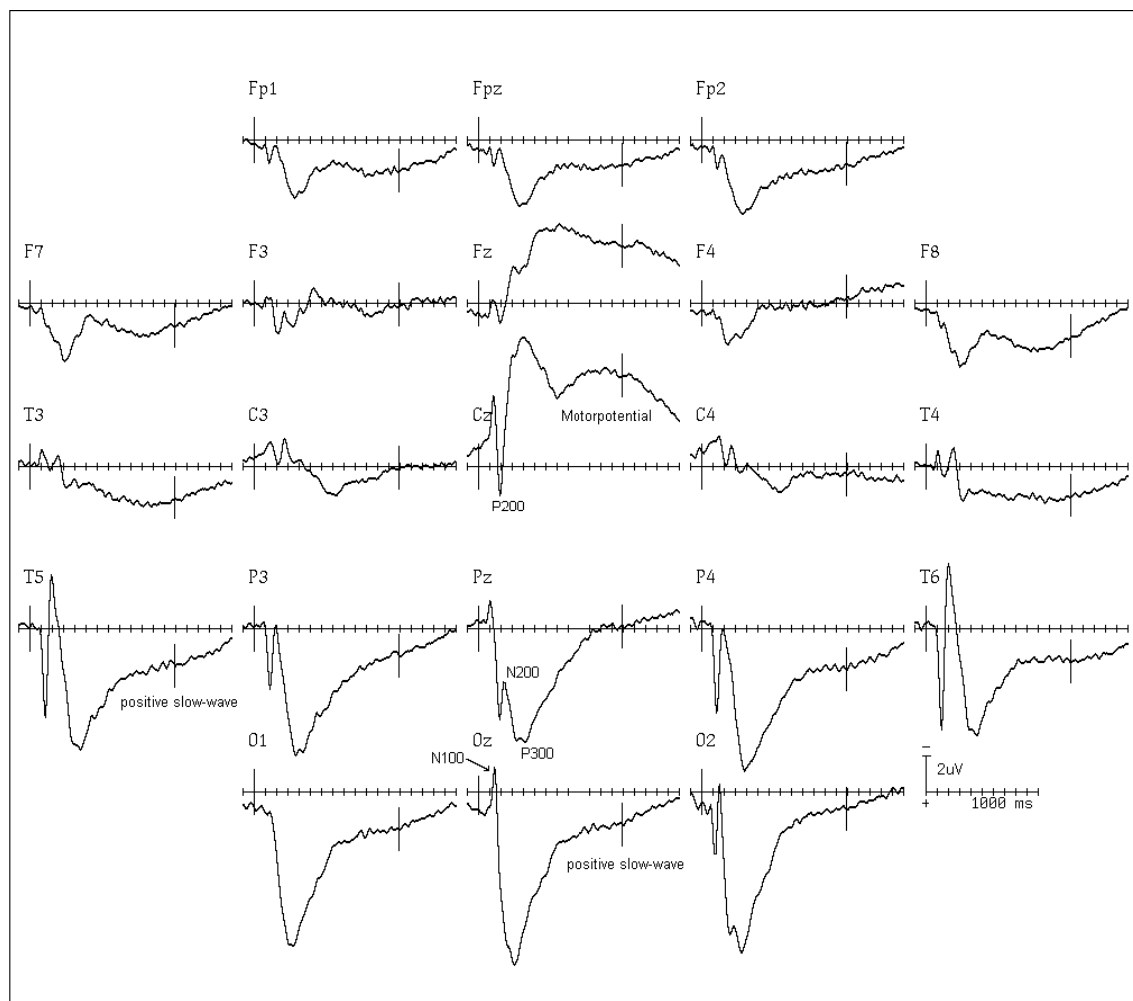


Abb. 2.1: Beispiel für bioelektrische Hirnsignale an den 21 Kanälen des 10-20-Systems; im Text erwähnte Deflektionen sind gekennzeichnet.

Die Erkenntnislogik der ERP-Forschung (Rösler 1982) stützt sich einerseits auf Methoden der Reaktionszeitpsychologie (Meyer et al. 1988) und dabei vor allem auf Reaktionszeitzerlegungsansätze (Donders 1868). Jedoch ist der Einsatz der Subtraktionsmethode bei hochdimensionalen Messungen wie Zeit-Spannungsdiagrammen nicht unproblematisch.

Jeder Meßzeitpunkt in Bezug auf einen gewählten Trigger, z.B. Reiz- oder Reaktionsonset, stellt einen Vektor von Einzeltrialmessungen, resp. bei Grandaverages von Einzelpersonenmessungen dar. Es wird hier vorausgesetzt, daß alle Werte zu einem bestimmten Zeitpunkt dasselbe Merkmal abbilden. Ist dies nicht der Fall, können die Ergebnisse völlig uninterpretierbar sein. Ein Beispiel wäre eine Kontrollprobandengruppe, die bei  $t=400$  ms nach Stimulusonset im Mittel eine beginnende positive slow wave produziert, welche mit dem Ende der Reizverarbeitung in Beziehung steht, sowie eine Patientengruppe, die zum selben Zeitpunkt eine negative Deflektion zeigt, die auf hochaktive Reizverarbeitung hinweist. Die Differenz zwischen beiden Phänomenen ist kaum zu interpretieren. Dieser Aspekt spielt auch eine Rolle bei der Verwendung von 'Signifikanz-Probability-Maps', die überzufällige Unterschiede zwischen mittleren Mustern der Skalpverteilung von Potentialen ('brain-maps') verschiedener Personengruppen oder Versuchsbedingungen anzeigen (Duffy, Bartels & Burchfield 1981). Ähnlich ist es beim Vergleich von Grandaverages mit Hilfe von 'running'-Teststatistiken, d.h. in der von Heinze (1999) als graphische Auswertung bezeichneten Methodik. Dennoch können beide Auswertungsstrategien von heuristischem Wert sein, wenn sie als Verfahren zum Finden von raum-zeitlichen 'Regions of interest' verwendet werden.

Beispiele für die Bildung von Differenzpotentialen und deren Interpretation im psychologischen Kontext sind die 'processing negativity' Näätänen's (Näätänen & Michie 1979) und die 'Nd' Hillyards (Hansen & Hillyard 1983). Beide negativen Differenzpotentiale entstehen, wenn man nach identischen Reizen von ERP im beachteten Kanal, z.B. Ohr, die ERP des unbeachteten Kanals subtrahiert. Sie werden als Korrelate selektiver Aufmerksamkeit aufgefaßt. Weitere Negativitäten sind Näätänen's 'mismatch negativity' (Näätänen, Gaillard & Mäntysalo 1978) bzw. die 'N200' Ritter's (Ritter, Simpson & Vaughan 1983), die als Indikatoren für Reizdiskriminationsprozesse betrachtet werden und Differenzen zwischen unterschiedlichen Stimuli in einem Kanal, z.B. nach visueller oder binauraler Stimulation, darstellen. Während das erste Differenzpaar meist sinnvolle Ergebnisse erbringt, da Latenzvariationen im frühen ERP ( $<200$  ms) gering sind, kann die Interpretation der Nd und processing negativity schon problematisch sein, da Stimulusdiskriminationsprozesse je nach Eigenschaften der verwandten Reize und Aufmerksamkeit der Probanden eine sehr unterschiedliche Dauer haben können (Sternberg 1996). Ein weiteres Beispiel für eine Differenzwelle ist das sog. 'lateralisierte Bereitschaftspotential' (Coles 1989, Kutas & Dale 1997). Es wird errechnet durch komplizierte Differenzbildungen von ERP bei Aufgabenlösungen mit links- und rechtshändigen Responses und soll motorische Präparationsprozesse abbilden. Das Problem dabei ist, daß Reaktionen mit der linken

Hand nicht nur Motorprozesse beeinflussen, sondern im Sinne geänderter Setbildung (Broadbent 1958) das ganze Timing der Reizverarbeitung.

Aufgrund des Gesagten und der in nahezu allen Schizophrenieuntersuchungen zu findenden höheren zeitlichen Variabilität im Timing kognitiver Prozesse erscheint eine gewisse Skepsis gegenüber der, in der letzten Zeit häufig in der Literatur zu findenden, Verwendung von Differenzpotentialen bei klinischen Stichproben angebracht (Gene-Cos et al. 1999, Javitt et al. 1993, 1998, Oades 1997, Schreiber et al. 1996).

Das zweite Standbein der Erkenntnislogik der ERP-Forschung ist die topographische Interpretation der Skalpverteilung ereigniskorrelierter Potentiale auf der Basis des Lokalisationismus der klassischen Neuropsychologie. Dieses ist aus zwei Gründen problematisch. Einerseits ist die Zuordnung von Mustern bioelektrischer Signale auf dem Skalp zu Hirnstrukturen nicht eindeutig. Andererseits ist auch die Zuordnung zwischen Hirnstrukturen und kognitiven Subprozessen, die in der klinischen Neuropsychologie (Poeck 1989) von zentraler Bedeutung ist, während sie in der (Ultra-) kognitiven Neuropsychologie (Shallice 1988) in den Hintergrund tritt, Gegenstand von Kontroversen (Caramazza 1986, Farah 1994, Shallice 1988, 1991).

Das skizzierte Problem ist nicht nur für die lokalisatorische Interpretation von bioelektrischen Hirnsignalen, sondern auch bei Verwendung moderner bildgebender Verfahren von Bedeutung. Anhand der traditionellen neuropsychologischen Analyse von Läsionen, deren Lage heute eindeutig non-invasiv feststellbar ist, soll es illustriert werden.

Die Grundannahme sind ähnlich wie bei der Reaktionszeiterlegung (Carmazza 1986). Das Verhalten von gesunden Personen in spezifischen, auf der Basis theoretischer Vorüberlegungen ausgewählten Aufgaben ergibt ein Modell für den ungestörten Ablauf aller Teilprozesse. Ist eine Hirnstruktur mit einem bestimmten Teilprozess assoziiert, dann wird eine Person mit einer entsprechenden Läsion ein Verhalten zeigen, das gegenüber dem Modell durch das Fehlen einer Teiloperation in der Aufgabenlösung gekennzeichnet ist. D.h., die Läsion beeinträchtigt nur einen bestimmten Aspekt des Verhaltens, während andere Aspekte unbeeinflusst bleiben. Durch die Analyse dieser Dissoziation, kann dann die funktionelle Bedeutung der Hirnstruktur eingekreist werden. Eine doppelte Dissoziation liegt vor, wenn in anderen Personen eine weitere Läsionsform gefunden wird, die die gestörten Aspekte des ersten Falles unbeeinträchtigt läßt, während Behinderungen in den Leistungen, die dort nicht betroffen waren, erkennbar werden. Je ähnlicher der Ort der Läsion und die betroffenen Aspekte des Verhaltens sind, desto genauer wird die Zuordnung zwischen Hirnstrukturen und kognitiven Funktionen sein.

Unter der Annahme, daß bei allen Personen identische Hirnstrukturen identische funktionelle Rollen in der Informationsverarbeitung übernehmen, werden die Ergebnisse von Läsionsstudien auf die Gesamtpopulation generalisiert. In den Gruppenstudien der klinischen Neuropsychologie werden die Läsionen meist mit neuroradiologischen Methoden wie dem Computertomogramm (CT) bestimmt. Da der Ort der Läsion bei den einzelnen untersuchten Personen nie exakt übereinstimmt, werden die entsprechenden Bilder gemittelt, um derart sog. 'hot spots' zu bestimmen, die zu mittleren Leistungskennwerten, beispielsweise in bestimmten experimentellen Anordnungen oder psychometrischen Tests, in Beziehung gesetzt zu werden.

Dieses Vorgehen ist von der kognitiven Neuropsychologie heftig kritisiert worden (Caramazza 1986), da häufig ganz ähnliche Läsionen mit unterschiedlichen Verhaltensdefiziten einhergehen, bzw. die gleichen Leistungseinbußen bei ganz unterschiedlichen Läsionsarten zu beobachten sind. Dies kann dazu führen, daß neuropsychologische Gruppenstudien kaum etwas zum Verständnis normaler und gestörter Hirnfunktionen beitragen und unter Umständen sogar zu falschen Schüssen verleiten.

Da die Homogenität der untersuchten Läsionen praktisch nicht zu gewährleisten ist, plädiert die kognitive Neuropsychologie für einen Einzelfallansatz, in dem extrem sorgfältig dokumentierte Fälle als unabhängige Replikationen bei der Überprüfung theoretischer Annahmen eingesetzt werden können. Diesem Vorgehen gegenüber kann man einwenden, daß selbst bei extremer Sorgfalt nicht davon ausgehen ist, jemals zwei identische Fälle zu finden. So hängt die Kompensation ausgefallener Leistungen immer auch von der Lerngeschichte der betroffenen Personen und dem Ausmaß der Redundanz von Subprozessen und deren Ausnutzung ab. Es erscheint daher zweifelhaft, auf der Basis von Einzelfällen allein generalisierbare Befunde zu erhalten.

Jedoch ist die dem 'single case'-Ansatz zugrundeliegende Forderung nach maximaler Homogenität der Stichproben gerade bei klinischen Studien die Voraussetzung für die Interpretierbarkeit gemessener Daten. Dies gilt insbesondere für die Analyse von ERP mit ihrer zwar niedrigen intra-, aber extrem hohen interindividuellen Varianz (Heinze 1999).

Ein vielleicht noch viel wesentlicheres Problem bei der Interpretation räumlicher Biosignalmuster ist die Frage nach ihrer Zuordnung zu den sie generierenden Hirnstrukturen.

Obwohl auch dies umstritten ist, kann man aufgrund physikalischer Überlegungen, im wesentlichen des Coulombschen Gesetzes, davon ausgehen, daß sich im EEG, das die Grundlage für die Schätzung kognitionsbezogener Hirnsignale bildet, vornehmlich die Aktivität des Kortex widerspiegelt (Lutzenberger, Elbert & Rockstroh 1987, Nunez 1990, Nunez 1995). Der Anteil subkortikaler Strukturen am ERP ist, da diese weit vom Skalp



entfernt sind, kleiner als 5% (Lutzenberger, Elbert & Rockstroh 1987). Befunde, die im Verlauf von ERP, insbesondere im Bereich der P300, hohe Korrelationen mit Tiefenableitungen im Temporallappen zeigen (Wood 1987, Wood & Allison 1981, Molnar 1994) sind wahrscheinlich auf die hohe reziproke Verschaltung zwischen hippokampalen und kortikalen Strukturen (Rolls & Trevis 1998) zurückzuführen.

Der menschliche Neokortex setzt sich aus ca. 600000 Makrocolumnen von .5-1 mm Durchmesser zusammen, die sich wiederum in Minisäulen oder Basismodule mit einem Durchmesser von etwa 30  $\mu\text{m}$  untergliedern lassen (Mountcastle, 1978). Jede Makrosäule von  $1\text{mm}^2$  enthält ca.  $10^5$  Pyramidenzellen mit jeweils  $10^4$  synaptischen Inputs auf Soma und Dendriten, so daß sich in einer Makrokolumne allein für die Pyramidenzellen, die hier etwa 70% der Neuronenzahl ausmachen (Katznelson 1981b), mehr als  $10^9$  Synapsen finden (Nunez 1990). Die Axone nahezu aller Pyramidenzellen verlassen die graue Substanz und bilden Synapsen in entfernten Makrosäulen oder subkortikalen Strukturen. Jedoch weisen die meisten Axone rekurrente Kollaterale auf, die Synapsen in einem Umkreis von ca. 3 mm um das Neuron bilden. Die Mehrzahl der efferenten Pyramidenzellsynapsen ist excitatorisch, während inhibitorische Synapsen meist von Interneuronen (Stern- und Korbzellen) gebildet werden. Beim Menschen bestehen die Afferenzen der kortikalen Säulen zu ca. 95% aus kortiko-kortikalen Verbindungen. Sie sind größtenteils nur wenige Zentimeter lang und entstammen demselben Hirnareal. Lediglich 1% der Afferenzen finden ihren Ursprungsort im Thalamus. Die Restlichen kommen aus dem Bereich subkortikaler Kerngebiete wie etwa den Basalganglien (Katznelson 1981b).

Die Afferenzen aus dem Thalamus enden meist in Schicht IV, die kortiko-kortikaler Verbindungen in Schicht I und II unmittelbar unter der Kortexoberfläche. Die Synapsen inhibitorischer Interneurone finden sich in der Mehrzahl nahe am Soma der Pyramidenzellen (Schicht III und V) und entfalten dort eine besonders starke und lang anhaltende Wirkung (bis ca. 200ms, Amplitude ca. 20 mV; zum Vergleich IPSP an spinalen Motorneuronen : ca. 10 ms, 3 mV, Martin 1985).

Excitatorische synaptische Aktivität ist begleitet von einer Verschiebung des Membranpotentials in Richtung Depolarisation, inhibitorische von Hyperpolarisierungen der Neuronenmembran. Diese Potentialverschiebungen werden durch den Fluß von Ionen durch die Membran verursacht, die darüber hinaus zu lokalen Stromquellen und Senken entlang der Membran führen. Bei  $10^4$  Synapsen pro Pyramidenzelle ergibt sich auch unter der Voraussetzung, daß nur ein kleiner Teil zu einem Zeitpunkt aktiv ist, ein höchst kompliziertes Muster aus Stromquellen und Senken (negativen Quellen), das auch durch Tiefenableitungen mit Mikroelektroden kaum vollständig zu erfassen ist (Nunez 1990, Mitz-

dorf 1991). Die vergleichsweise großen EEG-Elektroden, die weit entfernt an der Skaloberfläche appliziert werden und von den Mikroquellen durch den Schädelknochen mit einem 80-100-fach größeren Widerstand getrennt sind, erfassen im Gegensatz dazu die (räumlich) summierte Aktivität der Quellen in kortikalen Gewebe mit zumindest mehreren  $\text{cm}^2$  Fläche.

Da es sich beim Kortex um eine verhältnismäßig homogene, geschichtete Struktur handelt, kann das Verhalten des komplexen Musters der lokalen Quellen näherungsweise als Dipol beschrieben werden: Entstehen beispielsweise in den einzelnen Schichten kortikaler Kolumnen Imbalancen im Verhältnis zwischen Stromquellen und Senken, d. h. wird die Kolumne polarisiert, dann hat dies den Fluß von Strom senkrecht zur Fläche des Zylinders zur Folge. Proportional zum Stromfluß kann in Bezug auf entfernte Orte das EEG als makroskopisches Potential gemessen werden (Nunez 1989, 1990, 1995).

Eine inaktive Bezugselektrode vorausgesetzt, fällt die Stärke des Potentials bei einem isolierten Dipol proportional zum Quadrat der Entfernung zwischen Dipol und Meßelektrode. Bei synchroner synaptischer Aktivität über große Kortexflächen (z.B.  $> 10 \text{ cm}^2$ ), also dem Vorliegen von ausgedehnten Dipolschichten ('deterministic dipole layers', Nunez 1990), ist, wie Untersuchungen zum Schlaf-EEG zeigten, die Abschwächung wesentlich geringer (Nunez 1981). Einen homogenen Volumenleiter vorausgesetzt, wird das Potential erst dann deutlich abfallen, wenn die Entfernung ungefähr dem Durchmesser der synchron aktiven Fläche entspricht. Die empirisch am Skalp beobachtbare Abschwächung auf ungefähr 20-50% der Werte an der Kortexoberfläche sind auf die unterschiedlichen Leitfähigkeiten des inhomogenen umgebenden Mediums (Zerebrospinalflüssigkeit (CSF), Schädel, Skalp) zurückzuführen (Lopez da Silva & van Rotterdam 1982).

Bei ereigniskorrelierten Potentialen (ERP) kann man davon ausgehen, daß die Dipolschichten wesentlich kleiner sind als im Schlaf ('random dipole layers', Nunez 1990), obwohl auch hier vermutlich größere Flächen mit einer erhöhten Dichte synchron aktiver kortikaler Kolumnen existieren ('Klumpen', Nunez et al. 1991), die insbesondere für die Entstehung räumlich ausgedehnter, niederfrequenter Potentialdeflektionen mit großer Amplitude wie der P300 und der CNV verantwortlich sind (Lutzenberger, Elbert & Rockstroh 1987, Nunez 1990).

Eine wichtige, die Potentialverteilung über dem Skalp determinierende Variable ist die Orientierung der Dipolschichten. Stehen die Dipole senkrecht zur Skaloberfläche (radiale Dipole), hat dies ein Potentialmaximum direkt über dem Dipol zur Folge. Tangential zum Skalp orientierte Dipole, die in den Sulci und Fissuren des Kortex vorliegen, weisen da-

gegen direkt über dem Dipol einen Nulldurchgang und je nach Stärke des Dipols entfernte Extrema auf (Nunez 1989, Scherg 1990).

Die Potentialverteilung über dem Skalp hängt nicht nur von der Zahl und Verteilung synchron aktiver Makrocolumnen, d.h. der Art der Dipolschichten, ihrem Ort und ihrer Orientierung ab, sondern auch von den elektrischen und geometrischen Eigenschaften des Kopfes, die die Charakteristika der Volumenleitung determinieren (Nunez 1981, 1990). So gehen Modelle des Kopfes meist von drei oder vier sphärischen Schichten aus, die jeweils durch unterschiedliche Leitfähigkeiten gekennzeichnet sind. Beispielsweise basieren in der Arbeit von Lutzenberger, Elbert & Rockstroh (1987) Simulationen der Volumenleitung auf der Annahme einer Leitfähigkeit des Gehirns von  $1/(300 \Omega \text{ cm})$ , die auch der des Skalps entspricht. Die Leitfähigkeit der Zerebrospinalflüssigkeit wird dreimal höher, die des Schädelknochens um den Faktor 80 geringer angesetzt. Die unterschiedlichen Leitfähigkeiten führen zum Problem des 'spatial smearing' (Nunez et al. 1994), das zur Folge hat, daß unabhängig von der Zahl verwendeter Elektroden das Skalppotentialfeld durch 1-2 Maxima und Minima hinreichend beschrieben werden kann (Brandeis & Lehmann 1986, Lehmann 1987). So konnten Nunez et al. (1994) in Simulationsrechnungen zeigen, daß auch bei einer unendlich entfernten Referenz kaum eine Beziehung zwischen Potential-Skalpverteilung und Quellokalisierung auf dem Kortex besteht. Die mittleren Korrelationen zwischen kortikalen und Skalppotentialen liegen auf der Basis eines 3-Schalenmodells bei ungefähr .53, bezieht man die Zerebrospinalflüssigkeit als vierte Schicht mit einer Dicke von ca. 1mm in die Simulation ein, nur noch bei .47 (.33 bei 2mm CSF).

Die Möglichkeiten einer Zuordnung von kortikaler Aktivität zur Potentialverteilung auf dem Skalp verringern sich noch weiter, wenn man berücksichtigt, daß die Leitfähigkeiten der einzelnen Schichten nicht über die ganze betrachtete Fläche konstant sind. So ist die Isolatorwirkung des Schädelknochens über dem Kopf unterschiedlich stark, einige Stellen, z.B. Gehörgänge und Augenhöhlen, kann man sogar als „Löcher“ ansehen. Dies führt zu weiteren Verzerrungen des elektrischen Feldes (Katznelson 1981a, Nunez 1987, 1981).

Jede Potentialmessung ist eine Messung zwischen zwei Punkten des elektrischen Feldes. Während die Relationen innerhalb eines Skalppotentialfeldes, etwa die Amplitudendifferenz zwischen maximalem und minimalem Ort, unabhängig von der Referenz sind, sind die einzelnen Werte immer auch von der Aktivität an der Referenzelektrode bestimmt. Stellen, an denen sich eine inaktive oder "ruhige" Referenz applizieren ließe, gibt es nicht (Nunez 1981, 1990, Nunez et al. 1994). Oft finden sich die Referenzelektroden

sogar in unmittelbarer Nähe vermutlich aktiver Kortextbereiche. So werden in der Mehrzahl der ERP-Untersuchungen mit visueller oder akustischer Stimulation die Mastoidpunkte als Referenzorte verwendet. Jedoch muß bei akustischen Reizen mit einer Aktivierung der Hörrinde, bei visueller mit einer des Inferotemporalkortex gerechnet werden. Beide Strukturen liegen nahe bei den Referenzpunkten. Die Interpretation der auf dem Skalp, an den "aktiven" Elektroden gemessenen Werte kann dadurch erheblich erschwert werden.

Generell ist unmöglich, die Polarität von Potentialmessungen gegen eine Elektrode an einer Position, an der die Stärke des elektrischen Feldes unbekannt ist, zu interpretieren. Gerade dies wird aber in kognitionspsychologischen Analysen langsamer Potentialdeflektionen (Rösler, Heil & Glowalla 1993, Birbaumer et al. 1990) versucht. Hier kann etwa eine langsame positive Potentialverschiebung auf der Mittellinie sowohl durch positive Quellen an den Meßelektroden, wie auch durch negative an den Referenzen - meist den (verbundenen) Mastoiden - entstanden sein (zur Problematik des Kurzschließens der Mastoidpunkte s. Nunez 1990). Auch eine Interpretation der Nulldurchgangslinie eines Potentialfeldes als Hinweis auf den Ort eines ausgedehnten tangentialen Dipols ist nicht möglich, da diese Linie durch die Wahl der Referenzelektrode beliebig verschoben werden kann (Nunez 1990).

Um die Probleme bei der Wahl der Referenz zumindest teilweise zu lösen, schlägt D. Lehmann (1986, 1987, 1989, 1992) die Verwendung der sog. 'Average'-Referenz als Standard bei topographischen EEG-Untersuchungen vor. Für jeden Meßzeitpunkt wird der Mittelwert aller, möglichst dicht auf dem Skalp gesetzten Elektroden von den Meßwerten subtrahiert. Die Verteilung des Skalppotentialfeldes ändert sich dadurch nicht. Lediglich durch Aktivität an der Referenz bedingte Offsets werden durch die Mittelwertsabsenkung beseitigt. Die nun als Abweichungen vom Mittelwert zu verstehenden Werte an den einzelnen Elektroden können nun problemlos zwischen Zeitpunkten, Versuchsbedingungen und Untersuchungen verglichen werden.

Jedoch ist die Methode der Averagereferenz insbesondere von Desmedt und Mitarbeitern kritisiert worden (Desmedt, Chalklin & Tomberg 1990, Tomberg et al. 1990). Der Mittelwert in der Methode der Averagereferenz beruht auf einem nur unvollständigen Sampling des zerebralen elektrischen Feldes, da die Unterseite des Gehirns nicht mit Elektroden abgedeckt ist. D.h., der Mittelwert erfaßt nur die zeitvariable Aktivität auf der oberen Hirnseite. Zieht man diese Größe von den Messungen an den einzelnen Elektroden ab, so wird dies im Zeitverlauf zu erheblichen Verzerrungen von Potentialdeflektionen bis zum Entstehen von "Schein"-Deflektionen führen. Anhand von Untersuchungen mit Potentialen nach somatosensorischer Stimulation, deren Generatoren bekannt sind, konnten

Desmedt und Mitarbeiter nachweisen, daß diese Vermutungen zutreffen. Lehmann verweist in einer Replik (Pascual-Marqui & Lehmann 1993a, b; siehe auch Desmedt et al. 1993) darauf, daß Skalppotentialfelder invariant gegenüber einer Verschiebung des Mittelwerts sind, und daß Potentialwerte mit einer Kontaminierung durch eine additive Konstante seitens der Referenz, die durch die Methode der Averagereferenz beseitigt wird, grundsätzlich nicht interpretierbar sind.

Letzlich dürften in dieser Auseinandersetzung die Argumente beider Seiten zutreffen, Lehmanns für die physikalisch korrekte Analyse isolierter Sklapverteilungen, Desmedt's bei der neurophysiologischen Interpretation von Skalppotentialmessungen in der Zeit.

Das grundlegende Problem ist möglicherweise, daß im Rahmen neuro- und psychophysiologischer Untersuchungen Potentialwerte weniger als Differenzwerte denn als Absolutwerte aufgefaßt werden, wie schon die Kennzeichnung von Potentialdeflektionen u.a. anhand ihrer Polarität als Komponenten zeigt.

Wünschenswert wären Meßgrößen, die unabhängig von gewählten Referenzen absolut interpretierbare Messungen mit genauerer räumlicher Auflösung erlauben. Prinzipiell scheint dies durch die Methoden des sogenannten 'hochauflösenden' EEG, die im wesentlichen in einer Berechnung der elektrischen Stromdichte (Hjorth 1975, Katznelson 1981) auf der Basis dreidimensionaler oder sphärischer Splines beruht, möglich ('current source density' CSD, oder 'surface spline laplacians', SSL, Perrin et al. 1987, 1989, Nunez 1989, Nunez & Pilgreen 1991, Nunez et al. 1991, 1994).

Die CSD sind proportional zum senkrechten Stromfluß durch die Oberfläche des Skalp, der durch die Polarisierung von kortikalen Säulen verursacht wird und der tangential durch den Skalp abfließt. Da wegen der Stromerhaltung immer genausoviel Strom ab-, wie senkrecht durch den Skalp fließt, kann für eine gegebene Fläche mit dem Radius  $d$  an einer bestimmten Position auf den Skalp dieser radiale Stromfluß (RC, 'radial current') aus dem Skalppotentialfeld geschätzt werden. Er ist proportional zur Differenz zwischen dem Potential an einer Elektrode im Zentrum dieser Fläche ( $V_0$ ) und dem Mittelwert von  $N$  zum Zentrum äquidistanten ( $d$ ) Elektroden ( $V_1, \dots, V_N$ ):

$$RC \sim V_0 - \left( \sum_{n=1}^N V_n \right) / N$$

Der radiale Stromfluß wird auch als Stromdichte ('current source density', CSD) oder, da letztlich auf Laplace zurückgehend, als Laplace-Ableitung ('laplacian', zweite Ableitung in der Fläche) bezeichnet. Seine Größe hängt von der Zahl der lokalen Quellen unter der

analysierten Fläche und der lokalen Leitfähigkeit der Medien zwischen Gehirn und Skalp ab. Laplacians wirken als spatiale Filter, die den Einfluß entfernter Quellen abschwächen. Sie werden durch die Referenz bei der Potentialmessung nicht beeinflusst.

Während Laplacians ursprünglich unter Einsatz spezieller Elektrodenmontagen mit 3 (MaKay 1984 ) oder 4 (Hjorth 1975, Katznelson 1981a ) Randelektroden geschätzt wurden, entwickelten Perrin und Mitarbeiter (1987, 1988, 1989) ein auf Spline-Interpolationen des Skalppotentialfeldes auf der Sphäre beruhendes Verfahren, das eine Schätzung des radialen Stromflusses für jeden Punkt auf dem Skalp ermöglicht ('surface spline laplacians'). Hier ist keine spezielle Elektrodenmontage notwendig, und auch Werte am Rande des von Elektroden abgedeckten Feldes können geschätzt werden.

Ein entscheidender Vorteil der Spline-laplacians ist ihre Referenzfreiheit. Darüber hinaus sind sie, im Gegensatz zu den Differenzwerten der Potentialmessung, physikalisch eindeutig als Stromfluß senkrecht zur Skalpoberfläche interpretierbar. Die räumliche Auflösung hängt nur von der Zahl, bzw. dem durchschnittlichen Abstand, der gemessenen Elektroden ab (Nunez 1989, Nunez et al. 1991, 1994). Hier empfiehlt Nunez, um den Effekt eines 'hochauflösenden' EEGs zu erreichen, eine Zahl von mindestens 64 Elektroden. Jedoch ist mit Spline-laplacians auch schon auf der Basis der geringeren Elektrodenzahl des konventionellen 10-20-Systems (Jasper 1958) eine deutliche Verbesserung der räumlichen Auflösung zu erzielen (Nunez & Pilgreen 1991). Bei dichtem spatialem Sampling ergibt sich darüber hinaus wahrscheinlich eine Minderung der Effekte extrakranieler Artefakte (Nunez et al. 1994, Krieger, Jähnke & Kalveram 1988).

Spline-laplacians korrelieren hoch mit der Polarisierung kortikaler Kolumnen, die senkrecht zur Schädeloberfläche stehen. Der Effekt der Aktivität von Säulen in den Sulci und Fissuren, sowie tiefer gelegener Generatoren ist nur gering (Nunez & Pilgreen 1991). Spline-laplacians sind daher, unter Verzicht auf diese Information, vermutlich geeignet, die Aktivität kortikaler Strukturen auf der Außenfläche des Gehirns abzubilden. Die Korrelation zwischen einem Muster polarisierter Kolumnen und der CSD am Skalp ist, zumindest in Simulationen, abhängig von der Zahl gemessener Elektroden deutlich höher als bei Potentialmessungen (48 Elektroden  $r=.71$ , 64 Elektroden  $r=.78$ , 118 Elektroden  $r=.94$ , Nunez et al. 1994). Die Präzision des hochauflösenden EEG wird erkaufte durch einen vollständigen Verzicht auf Informationen über die bioelektrische Aktivität subkortikaler und tiefer liegender kortikaler Strukturen, die sich nach Lutzenberger (Lutzenberger, Elbert & Rockstroh 1987, Nunez 1990, Nunez 1995) jedoch nur geringfügig in der EEG-Varianz auswirkt. Da die Dipol-Quellen-Lokalisation (BESA, Scherg 1990, 1993) und das sogenannte 'low resolution electromagnetic tomography' (LORETTA, Pascual-Marqui, Michel & Lehmann 1994, Fuchs et al. 1999) versuchen, die Aktivität von weit unter dem

Kortex liegenden Strukturen einzuschätzen, kann man ihre Bemühungen mit Skepsis betrachten. Darüber hinaus gehen beide Methoden von der Annahme des Gehirns als eines mehr oder weniger homogenen Mediums aus. Jedoch ist diese Homogenitätsannahme aufgrund der massiven, unterhalb des Kortex verlaufenden Faserbündel mit unterschiedlicher Richtung wahrscheinlich zu vereinfachend.

Daher und weil der Kortex an allen kognitiven Prozessen beteiligt ist, erscheint ein Verzicht auf die Erfassung der Aktivität subkortikaler Strukturen zugunsten einer möglichst präzisen Erfassung kortikaler bioelektrischer Signale, für das Verständnis kognitiver Prozesse langfristig erfolgversprechender.

In fast allen Texten, die sich mit der Messung bioelektrischer Hirnsignale als abhängige Variablen kognitionspsychologischer Untersuchungen befassen, wird die hohe, im Millisekundenbereich liegende, zeitliche Auflösung dieser Maße betont. Da aber die durch Informationsverarbeitungsprozesse verursachten Hirnsignale von der elektrischen Aktivität nicht involvierter Hirnprozesse getrennt werden müssen, ist der Einsatz von Signalschätzverfahren unabdingbar. Diese gehen immer von bestimmten mathematischen und inhaltlichen Annahmen aus. Werden diese Annahmen verletzt, kann dies dazu führen, daß die Ergebnisse der Signalschätzung erheblich verzerrt, die zeitliche Auflösung der elektrophysiologischen Messungen erheblich gemindert und im schlimmsten Fall die Daten uninterpretierbar werden. Dies gilt wahrscheinlich in besonderer Weise für die in der ERP-Forschung immer noch vorrangig verwendete Averagemethode. Wie sehr in die Irre führend das Mitteln von Zeitreihen mit von Trial zu Trial instationären Signalen sein kann, hat der Verfasser der vorliegenden Arbeit in einer früheren Veröffentlichung (Krieger et al. 1995) anhand von Simulationen und empirischen Daten gezeigt. Es wird daher hier auf eine weitere Darstellung dieser Problematik verzichtet. Dasselbe gilt für die Artefaktproblematik, auf die bei der Darstellung von ERP-Ergebnissen in der kognitiven Schizophrenieforschung als Ursache für Alternativerklärungen für beobachtete Effekte eingegangen wird (siehe 2.3.3).

## 2.3 Kognitive Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten

### 2.3.1 Klassifikation schizophrener Störungen

In Kraepelins (1899) Definition der Dementia praecox stand der progrediente Verlauf der Erkrankung als wesentliches gemeinsames Merkmal der Störungen, die er unter

diesem Begriff zusammengefaßt hatte, im Vordergrund. Von den zahlreichen anderen Symptomen, die bei den betroffenen Personen erkennbar werden, nahm er an, daß sie miteinander verbunden sind, und einige mehr als andere basale Aspekte der Erkrankung widerspiegeln. Jedoch beschränkte er sich in erster Linie auf deren präzise Beschreibung und Erfassung und widmete sich zu diesem Zweck unter anderem auch der Entwicklung neuer psychologischer Meßmethoden.

Als Bleuler 1911 die *Dementia praecox* in Schizophrenie umbenannte, ging er nicht zuletzt von der Beobachtung einer Heilung nach wellenförmigem Verlauf in 20-25% der Fälle aus, obwohl sich die Symptomatik dieser Patienten zunächst oft nicht von der in den progredienten Verläufen unterschied. Aus diesem Grund erschien ihm der Begriff der ‚Dementia‘ unangemessen. Da Bleuler unter der Oberfläche des oft verwirrenden Erscheinungsbildes der Störung als ‚elementarsten‘ Aspekt den „... einer mangelnden Einheit, ... einer Zersplitterung und Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens und [einer Zersplitterung] des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit ... „ zu sehen glaubte, schien ihm der Begriff Schizophrenie (Spaltungsirresein) für diese Krankheits-einheit zutreffend. Wesentlich war ihm, „ ..., daß das Gesunde dem Schizophrenen erhalten bleibt. Es wird nicht aufgelöst, sondern versteckt. ...“ (Bleuler 1969, S. 369). In der Symptomatik der Schizophrenie unterschied er fundamentale von akzessorischen Symptomen. Von den fundamentalen Symptomen nahm er an, daß sie bei allen schizophrenen Patienten vorliegen und spezifisch, pathognomonisch, für Schizophrenie sind. Zu den fundamentalen oder Grundsymptomen zählt er „Störungen der Assoziati-on“ wie Gedankenabbrechen, -drängen, -sperren, paralogische Verknüpfungen, Ideen-armut, „Störungen der Affekte“ wie emotionale Verflachung, Gleichgültigkeit, Uneinheit-lichkeit und Labilität der Gefühle, und „autistische Störungen“ wie Verlust des Kontak-tes mit der Wirklichkeit und Rückzug auf die eigene Person. Bleuler betonte, daß diesen gestörten „psychischen Elementarfunktionen“ jene gegenüber stehen, die weitgehend erhalten sind wie Wahrnehmung, Orientierung, Gedächtnis und Aufmerk-samkeit. Als akzessorische Symptome faßte er Merkmale schizophrenen Patienten auf, die, obwohl häufig vorkommend, auch bei anderen Erkrankungen beobachtet werden können. Zu nennen sind hier v.a. Halluzinationen, Wahnideen, katatone Sym-ptome und Inkohärenz.

Das Verständnis der Schizophrenie als eine auf Basisstörungen (Süllwold 1977) zu-rückzuführende Erkrankung mit vielfältigen Erscheinungsformen prägte die Jahre nach Bleulers Formulierung des Schizophreniebegriffs. Jedoch stand die phänomenologische Erfassung als Grundlage eines verstehenden Eingehens auf den Patienten, bis hin zu



der Entwicklung einer „Begegnungs-Psychopathologie“ (Scharfetter 1986), im Vordergrund.

Einer der Vertreter der phänomenologischen Schule war Kurt Schneider, der jedoch um klarere Entscheidungskriterien für die Diagnose einer Schizophrenie zu entwickeln, die Unterscheidung zwischen Symptomen ersten und zweiten Ranges vorschlug (Andreasen 1997a). Das Auftreten von Erstrangsymptomen wertete er als sicheren Hinweis auf das Vorliegen einer Schizophrenie. Als Erstrangsymptome definierte er Gedankenlautwerden, argumentierende und kommentierende Stimmen, körperliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankenentzug und andere Einfüße auf die Gedanken sowie wahnhaftige Wahrnehmungen und von anderen gemachte Gefühle.

Das Konzept der Erstrangsymptome, einer Entscheidungshilfe, kann als erster Schritt hin zur Entwicklung einer operationalisierten Diagnostik angesehen werden. Diese begann im angelsächsischen Raum, besonders in Großbritannien, auf der Basis der Schneider'schen Überlegungen (Andreasen 1997a, Andreasen & Carpenter 1993) und führte über zahlreiche Zwischenschritte (siehe Kaplan, Sadock & Grebb 1994) zum ‚Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders‘ (DSM IV) der amerikanischen Gesellschaft für Psychiatrie (APA 1994). Dieses Manual legt mit seinen operationalisierten Entscheidungsregeln die Kriterien für die Diagnose einer Schizophrenie und ihrer Subtypen verbindlich fest. Über die Schulen psychiatrischer Forschung hinweg sind diese Kriterien pragmatisch definiert.

Das DSM IV definiert charakteristische Symptome, von denen mindestens zwei vorliegen müssen: Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprache, desorganisiertes Verhalten und affektive Verflachung oder Alogie oder Abulie (s.u.). Neben diesen Symptomen muß ein Absinken des sozialen oder beruflichen Leistungsniveaus erkennbar werden. Die Beeinträchtigungen müssen kontinuierlich für eine Mindestdauer von sechs Monaten vorliegen, wobei die charakteristischen Symptome über mindestens einen Monat zu beobachten sein müssen. Es werden fünf Subtypen - der paranoide, der desorganisierte, der katatone, der undifferenzierte und der residuale Typ - definiert. Für die Diagnose jedes dieser Subtypen existieren zusätzliche Entscheidungskriterien. Für den die Diagnose eines paranoiden Typus ist beispielsweise das Vorliegen von Wahnsymptomen und/oder akustischen Halluzination bei gleichzeitigem Ausschluß von desorganisierter Sprache, desorganisiertem oder katatonem Verhalten und affektiver Verflachung notwendig.

In den pragmatischen Kriterien des DSM IV werden keine ätiologischen Annahmen oder Annahmen über funktionelle Beziehungen zwischen den Symptomen gemacht.

Sowohl die Verlaufskriterien Kraepelins wie auch die fundamentalen und akzessorischen Symptome Bleulers finden sich hier wieder. Das DSM IV beruht letztlich auf der Beobachtung von Häufigkeiten gemeinsamen Auftretens von Merkmalen (Kaplan, Sadock & Grebb 1994), wobei bei unterschiedlichen Patienten vielfältige Kombinationen von Symptomen auftreten können. Ein Merkmal dieser Symptome ist, daß manche von ihnen als zusätzliches Auftreten, von bei gesunden Personen kaum beobachtbarem Verhalten, andere als ein Abbau und Fehlen von Verhaltensweisen aus dem normalen Repertoire beschreibbar sind. Diese beiden Arten von Symptomen treten im Verlauf zu unterschiedlichen Zeiten gehäuft auf. Dies führte Andreasen & Olson (1982), indem sie ein Konzept Hughlings-Jackson's aus der Epilepsieforschung aufgriffen, zu der Unterscheidung von Positiv- und Negativsymptomatik (Andreasen, Roy & Flaum 1995). Aufgrund ähnlicher Überlegungen und der Beobachtung, daß der erste, positive, Symptomkomplex deutlich auf antipsychotische Substanzen, die am D2-Rezeptor angreifen, reagiert, unterschied Crow (1980) die Schizophrenie-Typen I und II.

Um das Ausmaß von Positiv- und Negativsymptomatik quantitativ zu erfassen, entwickelte Andreasen (1984a, b) die „Scale for the Assessment of Positive Symptoms“ (SAPS) und die „Scale for the Assessment of Negative Symptoms“ (SANS). Dabei war das Vorgehen wiederum pragmatisch. Es handelte sich um Merkmal-Sammlungen auf der Basis von Expertenurteilen. Die Merkmale werden vom Beobachter bei der Beobachtung von Patienten eingeschätzt („rating scales“). Die SAPS erfaßt die Subdimensionen Halluzinationen (z.B. Stimmen hören), Wahn (z.B. Beziehungsideen), bizarres Verhalten (z.B. Stereotypien) und formale Denkstörung (z.B. Inkohärenz), die SANS Affektverflachung (z.B. Verarmung der Ausdrucksbewegungen), Alogie (z.B. Sprachverarmung), Abulie-Apathie (z.B. Hygiene, körperliche Energielosigkeit), Anhedonie (z.B. Freizeitinteressen) und Aufmerksamkeit (z.B. soziale Unaufmerksamkeit). Faktorenanalytische Analysen (Andreasen, Roy & Flaum 1995) von so eingeschätzten positiven und negativen Symptomen ergaben, daß die zwei Dimensionen durch zumindest einen dritten unspezifischen Faktor zu ergänzen sind, was u.a. zur Entwicklung der „Positive and Negative Syndroms Scale for Schizophrenia“ (PANSS, Kay, Opler & Fiszbein 1987) führte. Neuere Untersuchungen (Nakaya, Suwa & Ohmori 1999) zeigten, daß erst 5-faktorielle Modelle die Varianz von PANSS-Daten ausreichend erklären. Wahrscheinlich lassen sich bei der Entwicklung dieser psychiatrischen Skalen Parallelen zur Intelligenzforschung ziehen. Auch hier begann die Entwicklung pragmatisch („Intelligenz ist, was ein Intelligenztest mißt“). Wie intelligentes Verhalten funktioniert,

kann jedoch nicht durch faktorenanalytische, sondern nur durch experimentelle Grundlagenforschung erklärt werden.

### 2.3.2 Kognitionspsychologische Untersuchungsansätze

Seit der Renaissance kognitiver Ansätze in der allgemeinen Psychologie Ende der sechziger Jahre ist die Zahl von Untersuchungen, die versuchen, ein spezifisches Defizit kognitiver Funktionen, das einen Betrag zur Erklärung der schizophrenietypischen Verhaltensphänomene leistet, kontinuierlich gewachsen. Dabei kann man sich des Eindrucks nicht ganz erwehren, daß häufig die Paradigmen in der Schizophrenieforschung eingesetzt wurden, die gerade in der Grundlagenforschung im Mittelpunkt des Interesses standen. Auch neue technisch-methodische Ansätze, wie etwa neue neuropsychologische Testverfahren, die Entwicklung elektrophysiologischer Methoden in den siebziger Jahren oder die im Moment gerade aktuelle Einführung des fMRI, scheinen hier eine treibende Kraft zu entwickeln. Eine Umkehrung des Verhältnisses in dem Sinne, daß die Schizophrenieforschung Fragen an die Kognitionswissenschaften stellt ist eher selten, obwohl sich in der Verbindung zwischen Psychiatrie und Neuropharmakologie, die, etwa beim Design neuer Neuroleptika, auf die Forderungen der Klinik reagiert, ein recht erfolgreiches Modell ergibt.

Im Prinzip ist das Schicksal kognitiver Ansätze in der Schizophrenieforschung häufig sehr ähnlich. Ein neues Untersuchungsparadigma wird mit Patienten erprobt und führt zum Resultat, daß die Patienten langsamer verarbeiten und/oder schlechter abschneiden. Werden bioelektrische Hirnsignale gemessen - oder bildgebende Verfahren eingesetzt -, dann kommt noch hinzu, daß die Amplituden der Meßgrößen verkleinert und ihre Latenzen verlängert sind. Diese Resultate werden im Sinne eines spezifischen Defizits gewertet, obwohl dieser Schluß häufig nicht gerechtfertigt ist (Cohen 1992), und dann allmählich fast vergessen.

Dennoch sollen hier, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, eine Reihe von Ergebnissen der kognitionspsychologischen Schizophrenieforschung skizziert werden, die für die Interpretation der Ergebnisse im experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit von Bedeutung sind.

In den fünfziger Jahren beobachtete N. Garmezy, noch unter dem Einfluß behaviouristischer Ansätze, daß sich schizophrene Patienten in einer Wahrnehmungsaufgabe nach Rückmeldung von Fehlern in ihrer Leistung verschlechterten, während gesunde Perso-

nen sich hier eher verbesserten. Positive Verstärkung führte bei beiden Gruppen zu einer Verbesserung; jedoch profitierten die Kontrollprobanden deutlicher (Garmezy 1952). Garmezy verstand diesen Befund dahingehend, daß Schizophrene besonders intensiv auf Mißerfolg reagieren und dies leicht als Kritik interpretieren. Er sah diesen Habit als Ursache für die Tendenz der Patienten an, Belastungssituationen zu vermeiden und sich sozial zurückzuziehen.

Andere Autoren konnten diese Ergebnisse zunächst nicht bestätigen (Buss & Lang 1965) und fanden sogar das Gegenteil, eine Leistungsverbesserung, wenn das negative Feedback die Form einer verbalen oder körperlichen Bestrafung annahm. Wie spätere Experimente ergaben (Garmezy 1966), ist der Widerspruch auflösbar, wenn die Situation berücksichtigt wird. Ist es für die Patienten möglich, sich richtig zu verhalten und damit den Tadel zu vermeiden, werden auch sie sich verbessern. Überfordert die Leistung jedoch die Patienten, führt negatives Feedback zu einer Verschlechterung.

Kognitionsuntersuchungen machen es oft nötig, Rückmeldung bezüglich der gezeigten Reaktionen zu geben. Ohne Berücksichtigung der Balance zwischen Feedbackverarbeitung und Leistungsmöglichkeiten der Patienten kann deren wirkliches Leistungsniveau wesentlich unterschätzt werden.

Aufmerksamkeitsstörungen sind sowohl ein klinisches Symptom schizophrener Patienten, wie auch ein Thema klinisch-psychologischer Forschung. Dabei muß zwischen Daueraufmerksamkeit oder Vigilanz als der Fähigkeit, sich längere Zeit mit hoher Reaktionsbereitschaft einer Reizquelle zuzuwenden, und selektiver Aufmerksamkeit unterschieden werden (Wickens 1992, Parasuraman, Davies & Beatty 1984). Mit letzterer ist die Fähigkeit gemeint, einige Aspekte der Reizumwelt hervorzuheben, nur auf diese zu reagieren und alle anderen zu ignorieren.

Die Vigilanz wird oft getestet, indem Probanden auf Änderungen in einem monotonen Reizgeschehen reagieren, z.B. auf doppelte Sprünge eines Sekundenzeigers (Mackworth 1948). Eine Variante der Mackworth-Uhr ist das Oddball-Paradigma der ERP-Forschung (siehe 2.3.3), dessen Ergebnisse aber eigentümlicherweise meist nicht im Kontext des Vigilanzkonstruktes interpretiert werden und der ‚continuous performance test‘ (CPT). Der CPT, in dem die Hintergrund-, ‚non-target‘, Reize oft in unterschiedlichem Ausmaß verrauscht werden, ist eines der häufigst verwendeten Paradigmen in der Schizophrenieforschung (Nuechterlein et al. 1986, Nuechterlein 1991).

Schizophrene Patienten zeigen in derartigen Paradigmen fast immer eine erhöhte Fehlerrate und verlängerte Reaktionszeit. Sie können auch nicht wie gesunde Perso-

nen von der Regelmäßigkeit eines Interstimulusintervalls profitieren (Shakow 1962, 1963) und reagieren langsamer, wenn dieses lang ist. Shakow interpretierte dies als die Unfähigkeit, die Reaktionsbereitschaft („mental set“) über längere Zeit aufrecht zu erhalten.

Diese Ergebnisse sind in zweierlei Hinsicht wichtig. Wenn die Hypothese von instabilen „mental sets“ zutrifft, dann sollten diese Instabilitäten bei vielen Kognitionsexperimenten als interferierende Variable eine Rolle spielen. Es könnte daher sein, daß es nicht die gerade in Frage stehende kognitive Leistung ist, die ein schlechtes Abschneiden der Patienten erklärt, sondern deren Probleme, „mental sets“ aufrecht zu erhalten. Andererseits bestehen viele kognitive Untersuchungen aus wiederholten Darbietungen der gleichen oder sehr ähnlichen Stimuli, mit denen nur sehr einfache Operationen durchzuführen sind. So sollten, um eine hinreichende Reliabilität ( $r > .95$ ) zu erreichen, mindestens 20 Stimuli oder Items in einer experimentellen Bedingung präsentiert werden (Fricke 1972). Bei Untersuchungen mit simultaner ERP-Messung ist wegen der erforderlichen Rauschunterdrückung die Zahl noch wesentlich höher (50-100). Da dies für die Probanden sehr langweilig ist, werden sie sich vermutlich mit für sie wichtigeren Dingen beschäftigen, d.h. bei Patienten mit ihrer Krankheit oder ihrem weiteren Schicksal. Dieser Effekt kann sich sogar differentiell auf einzelne Versuchsbedingungen auswirken, wenn die Kontrollbedingung weniger fordernd als die im Zentrum des Interesses stehende ist (Chapman & Chapman 1978). Bei Untersuchungen mit PET oder fMRI und SPM („statistical parametric mapping“) kann dies theoretisch zu falsch interpretierbaren Aktivierungsmustern führen.

Daß erhöhte Ablenkbarkeit durch – vom Versuchsleiter so definierte - irrelevante Reize bei Schizophrenen besteht, d.h., daß sie Probleme mit der selektiven Fokussierung der Aufmerksamkeit auf relevante Reizmerkmale haben, ist seit den Untersuchungen Rappaports (1967) bekannt. Dieses Phänomen ist jedoch stark vom Ausmaß der floriden Psychopathologie abhängig (Oltmanns, O'Hyon & Neale 1977).

Im Kontext von Störungen der selektiven Aufmerksamkeit (Braff 1991, 1993) sind auch Ergebnisse von Modalitätsshiftexperimenten (Zubin & Sutton 1970) zu nennen, die in die entgegengesetzte Richtung, die einer mangelnden Flexibilität bei der Ausnutzung von Reizmerkmalen, deuten. Schizophrene Patienten profitieren weniger als gesunde Personen davon, wenn ein Vorwarnreiz in der gleichen Modalität wie ein imperativer Stimulus gegeben wird. Sind die Modalitäten verschieden, vergrößert sich die Differenz zusätzlich.

Nuechterlein (1977) interpretiert die Befunde zur Aufmerksamkeit schizophrener Patienten zusammenfassend dahingehend, daß diese vor allem an einer Dysfunktion der

Kontrolle ihres Aufmerksamkeitsapparates leiden, die es ihnen verwehrt, flexibel und situationsadäquat ihren Fokus zu wechseln.

Das Shiften des Aufmerksamkeitsfokus, das meist auch mit Blickbewegungen verbunden und Teil der Integration komplexer Stimulusinformation ist (Irwin & Andrews 1996), kann auch als verdeckte Response gesehen werden. Verdeckt meint hier eine kognitive Reaktion im Gegensatz zu offenen motorischen Reaktionen (Anderson 1995). Probleme bei der Umfokussierung können dann auch als Probleme bei der Auswahl der adäquaten von mehreren möglichen Reaktionen verstanden werden (s. 3.3).

Broen & Storm (1966, Marshal 1973, Neufeld 1977) gehen davon aus, daß Reaktionsalternativen hierarchisch geordnet sind. Jeder Stimulus kann eine Vielzahl von Reaktionen auslösen. Jedoch ist deren Wahrscheinlichkeit unterschiedlich und hängt vom situativen Kontext ab. Ähnliche Annahmen existieren zum lexikalischen Kontext in Theorien zum Sprachverständnis (Cohen & Servan-Schreiber 1992, Urbach et al. 1999).

Bei schizophrenen Patienten sollen diese Hierarchien zusammengebrochen sein, was zu einer Gleichwahrscheinlichkeit der Alternativen und damit zu einer Zufallsauswahl der Responses führt. In einem Experiment von Cohen, Nachmani und Rosenberg (1974) konnte diese Annahme bestätigt werden. Die Leistungen schizophrener Patienten waren im Beschreiben und Ordnen von farbigen Plättchen schlechter als die gesunder Personen und sie benötigten mehr Zeit. Dieser Effekt akzentuierte sich mit der Zahl der Plättchen und bei hoher Ähnlichkeit der Farben. Jedoch tritt er nur auf, wenn Perzeptionen in offene Handlungen übersetzt werden müssen. So konnten Cohen & Camhi (1967) die Annahme des Zusammenbruchs von Reaktionshierarchien in der Produktion von Wortassoziationen, in denen ein Wort vorgegeben wurde und eine assoziative Reaktion geäußert werden sollte, bestätigen. Probanden und Patienten unterschieden sich nicht, wenn sie Wort-Trippel vorgelegt bekamen und daraus ein wahrscheinlich zusammengehörendes Paar bestimmen sollten. D.h., die Verarbeitung ist ungestört, wenn sie innerhalb perzeptiver Schemata bleibt, und ist dysfunktional, wenn perzeptive und motorisch-handlungsbezogene Schemata miteinander verbunden werden müssen.

Ein Ansatz der sich ebenfalls mit der Messung von Reaktionshierarchien auseinandersetzt ist der Stroop-Test (s. 2.1.6). Interessanterweise wird dieses Verfahren in der Schizophrenieforschung auch als Verfahren zur Messung selektiver Aufmerksamkeit eingesetzt (Grapperon & Delage 1999, Boucart et al. 1999, Barch & Carter 1998,

Perlstein et al. 1998, Carter et al. 1997, Velligan et al. 1997, Brebion et al. 1996, Taylor, Kornblum & Tandon 1996). Jedoch finden sich auch Stroop-Messungen, die im Kontext exekutiver Funktionen interpretiert werden (Suhr 1997, McGrath et al. 1997, Rossi et al. 1997, Joyce, Collison & Crichton 1996). Priming als Zielgröße des Stroop-Test fand sich bei Laplante, Everett & Thomas (1992), Response-Unterdrückung bei Liddle und Mitarbeitern (1992) sowie bei Carter, Robertson und Nordahl (1992). Schließlich betonen Nopoulos und Mitarbeiter aus der Arbeitsgruppe um N. Andreasen (1994), daß der Stroop-Test ein Indikator für Prozesse des Set-shifting ist.

Die Stroop-Aufgabe ist, seitdem sie 1935 (Stroop 1935) eingeführt wurde, eines der am besten untersuchten und verstandenen Instrumente der allgemeinen und differentiellen Psychologie (siehe die Literaturübersicht in Massaro 1990). Sie wurde entwickelt, um Interferenzphänomene zu erfassen. Heute dient sie vornehmlich zur Untersuchung von Verarbeitungsprozessen, die notwendig werden, wenn Reize und durch die Instruktion verlangte Reaktionen inkompatibel sind, die man auch als ‚set-shifting‘ bezeichnen kann und im wesentlichen in der Unterdrückung inadäquater Responses bestehen. Man weiß darüber hinaus, daß bei der Bearbeitung dieser Aufgaben Strukturen im präfrontalen Kortex, insbesondere im rechten vorderen Cingulum, beansprucht werden (Liddle 1997).

Bezüglich der Verwendung von Stroop-Aufgaben in der Schizophrenieforschung kann man sich des Eindrucks kaum erwehren, daß die Verwendung der durch diese Aufgaben erfaßten Konstrukte teilweise willkürlich ist. Der mögliche Fortschritt für die Erklärung selektiver und eventuell spezifischer Dysfunktionen der Patienten erscheint gering. Bedauerlich bei der Analyse von Stroop-Test-Daten, die reliable Messungen in mehreren Dimensionen darstellen, ist, daß nur wenige Autoren den Einfluß einer generellen Verlangsamung der Patienten rechnerisch eliminiert haben (Goldberg et al. 1990, Boucart et al. 1999, Grapperon & Delage 1999). Auf der Basis der Überlegungen von Broen & Storm (1966) könnte man vermuten, daß schizophrene Patienten mit zusammengebrochenen Reaktionshierarchien schneller auf weniger wahrscheinliche Reizdimensionen reagieren können, z.B. auf das Merkmal ‚Farbe‘, wenn die wahrscheinlichste Reaktion mit der stärksten Setbildung das Lesen des Farbwortes ist. Eliminiert man den Effekt der generellen Verlangsamung, könnte man diese Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit, die man vereinzelt immer wieder bei Patienten beobachten kann, isolieren.

Eine Einflußgröße in Verfahren wie dem Stroop-Test oder in Aufgaben, die komplexe Reaktionsselektionsprozesse mit Entscheidungen zwischen dem Fortsetzen visueller

Suchoperationen und der Initiierung motorischer Responses verlangen, ist das Ausmaß, in dem kontrollierte Verarbeitung angesprochen wird (Rösler 1982).

Störungen in der Balance zwischen automatischen und kontrollierten Prozessen werden von verschiedenen Autoren als Kennzeichen der schizophrenen Erkrankung angesehen (Hemsley 1987, Magaro 1984, Lubow & Gewirtz 1995). Frith (1979) vermutet, daß schizophrene Patienten normalerweise unbewußt ablaufenden automatischen Prozessen Aufmerksamkeit zuwenden. Im perzeptiven Bereich könnte dies zu einer Verlangsamung der Reizverarbeitung und einer Überbetonung irrelevanter Details führen. Venables (1984) kommt zu dem Schluß, daß aufgrund des Versagens automatischer, parallel ablaufender, holistischer Reizanalyseprozesse, die er im rechten Parietalhirn lokalisiert, kontrolliert-sequentielle Verarbeitung eingesetzt wird. Dies führt dann zu einer Überlastung der Verarbeitungskapazität der linken Hemisphäre. Hemsley (1987) geht davon aus, daß Wahrnehmung normalerweise auf automatisch ablaufenden, ganzheitlichen Mustererkennungsprozessen beruht, in denen häufig gemeinsam auftretende Reizeigenschaften ausgenutzt werden. Schizophrene Patienten dagegen tendieren zu einer bewußten, detaillierten Reizanalyse. Die Auseinandersetzung mit vielen relativ irrelevanten Reizeigenschaften führt dann zu einem erhöhten Zeitbedarf bei der Reizverarbeitung und wahrscheinlich auch zu einer Überbeanspruchung der Verarbeitungskapazität. Dies wirkt sich vermutlich auch auf die Steuerung von sakkadischen Augenbewegungen bei der Reizanalyse aus, die bei schizophrenen Patienten nicht beeinträchtigt sind, solange sie automatisch erfolgen. Werden kontrollierte Prozesse notwendig, sind die sakkadischen Reaktionszeiten im Vergleich zu gesunden Personen deutlich verlängert (Zahn et al. 1998, vgl. Kathmann, Hochrein & Uwer 1999).

Schwartz-Place & Gilmore (1980, Wells & Leventhal 1984, Rief 1987) entwickelten ein Zweistufenmodell der Reizanalyse. In der ersten Stufe findet eine holistisch-globale Form der Verarbeitung, in der zweiten eine auf Details konzentrierte analytische statt. Normalprobanden zeigten bessere Ergebnisse als schizophrene Patienten in Aufgaben, die vorwiegend die erste Stufe beanspruchten. Dieser Unterschied wurde geringer oder kehrte sich um, wenn eher die zweite Stufe angesprochen wurde.

In den Untersuchungen von Magaro (1984, Magaro & Chamrad, 1983a, b, Gupta 1993) zeigte sich, daß automatische und kontrollierte Reizverarbeitungsprozesse bei paranoid Schizophrenen und non-paranoid Schizophrenen unterschiedlich eingesetzt werden. Letztere tendieren meist zu automatischer Verarbeitung, sind jedoch zu kontrollierter Verarbeitung in der Lage, wenn sie aufgrund der momentanen Umwelтанforderungen nicht zu vermeiden ist. Laut Magaro (1984) sind die Perzepte dieser Patienten eher



global und wenig detailreich. Die Informationsverarbeitung paranoid schizophrener Patienten dagegen ist durch vorwiegend kontrollierte Verarbeitung gekennzeichnet. In Untersuchungen, die die Methode der Gesichtsfeldabhängigen Reizdarbietung benutzen, kam Magaro zu dem Ergebnis, daß non-paranoid schizophrene Patienten bessere Ergebnisse erzielen, wenn die Aufgaben die rechte Hemisphäre beanspruchen, paranoiden Patienten dagegen bei Beanspruchung der linken Hemisphäre. Das unterschiedliche Verhalten paranoider und nicht-paranoider schizophrener Patienten in den beiden Informationsverarbeitungsmodi wird in Verbindung mit Modulationen der dopaminergen und serotonergen Aktivität gebracht (Oades 1997). So konnte eine schnellere Automatisierung nach Anstiegen des Serotoninspiegels bei paranoid-schizophrenen und zwangserkrankten Patienten beobachtet werden. Bei non-paranoiden Patienten bewirkte eine erhöhte Dopamin- und Serotonin-Aktivität das Gegenteil.

Im Gegensatz zu den bisher dargestellten Hypothesen kommen Callaway & Naghdi (1982) bei der Interpretation ihrer ERP-Befunde zu dem Schluß, daß bei schizophrenen Patienten die automatische Reizverarbeitung eher unbeeinträchtigt ist, da trotz längerer Reaktionszeiten im Vergleich zu Normalprobanden keine Verlängerung der P300-Peaklatenz auftritt. Sie vermuten daher, daß die Auswahl, Initiierung und Durchführung von kontrollierten Reaktionen verlangsamt ist. Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse von Westphal et al. (1986) gestützt, die zeigen, daß das Bereitschaftspotential bei willkürlichen, selbstinitiierten Fingerbewegungen bei Schizophrenen früher einsetzt und eine höhere Amplitude erreicht als bei gesunden Kontrollprobanden. Automatische, unwillkürliche Reaktionen dagegen laufen laut Callaway & Naghdi (1982) mit normaler oder erhöhter Geschwindigkeit ab. Dies kann mit der Theorie von Frith (1987, Frith & Done 1988) in Verbindung gebracht werden, nach der schizophrene Patienten Störungen bei der Wahrnehmung und Kontrolle von Aktionen aufweisen. Er führt dies partiell darauf zurück, daß die bei motorischen, aber auch kognitiven Akten auftretenden Reafferenzkopien (von Holst & Mittelstaedt 1950), die den Ablauf der Aktion rückmelden, nicht hinreichend beachtet werden.

Generell scheint das dopaminerge System massiv in den Ablauf kontrollierender Prozesse, insbesondere in die Steuerung des Informationsflusses zum präfrontalen Kortex, einbezogen zu sein (Braver, Barch & Cohen 1999). Bei schizophrenen Patienten soll eine erhöhte Rauschauflagerung auf die Aktivitäten des dopaminergen Systems diese Gating-Prozesse erheblich stören.

Kontrollierende Prozesse spielen auch bei dem von Luria (1966) und Lezak (1982) eingeführten Konzept der exekutiven Funktionen eine wesentliche Rolle. Luria und

Lezak verwandten diesen Begriff, der eine Klasse von Verhaltensweisen kennzeichnet, zur Trennung von eher perzeptiv orientierten Funktionen. Strategie- und Handlungsplanung, Handlungsprogrammierung sowie Steuerung und Erfolgskontrolle von zielgerichtetem Verhalten werden unter dem Oberbegriff der exekutiven Funktionen zusammengefaßt. Sie sind an die Intaktheit von Funktionen des präfrontalen Kortex gebunden (Pantelis & Brewer 1997, Gourovich & Goldberg 1997). Auch Set-Shifting, Feedback-Analyse und Merkmalsextraktions- und -abstraktionsprozesse, sowie Prozesse des Arbeitsgedächtnisses werden zur Klasse der exekutiven Funktionen gezählt (Goldberg & Gold 1995b).

Das üblicherweise verwendete Instrument für eine Grobeinschätzung der Leistungsfähigkeit des Gesamt der exekutiven Funktionen ist der Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST, Heaton 1981), der häufig zusammen mit simultan eingesetzten, bildgebenden Verfahren durchgeführt wird (Berman et al. 1986, 1988, 1992, Weinberger et al. 1986, 1988, 1992). Der WCST ist ein ausgezeichnetes Verfahren zum klinischen Screening der genannten Funktionsbereiche (Kolb & Wishaw 1995). Jedoch verhindert die Vielfalt der im WCST beanspruchten Teilleistungen eine Isolierung gestörter Subprozesse. Er läßt stets zahlreiche Alternativerklärungen für die mit hoher Sicherheit auftretenden signifikanten Effekte im Vergleich von Patienten- und Gesunden-Stichproben zu. Beispielsweise kann das negative Feedback nach Falschklassifikationen der Stimuli im WCST bei schizophrenen Patienten (vgl. Garmezy 1966), aber auch, wie eigene Erfahrungen zeigen, bei gesunden Personen in Belastungssituationen, zum völligen Zusammenbruch des Verhaltens führen und die Messung durchaus intakter exekutiver Funktionen unmöglich machen.

### 2.3.3 Elektrophysiologische Untersuchungsansätze

Trotz der Probleme bei der funktionellen Interpretation von ERP-Deflektionen ist diese Methode in den letzten 25 Jahren in der kognitiven Schizophrenieforschung intensiv eingesetzt worden. Das vorherrschende Ergebnis dieser Bemühungen ist, daß bei Patienten im Vergleich zu gesunden Personen die Amplituden der meisten Komponenten reduziert, und deren Latenz oft verlängert ist. Im Kontext der eingesetzten experimentellen Paradigmen wurde dies dann meist als Hinweis auf das Vorliegen einer Störung der in dem jeweiligen Untersuchungssetting operationalisierten Teilfunktion angesehen. Die Skulptopographie der abgeschwächten und verzögerten ERP-Deflektionen wird häufig als Hinweis auf eine Dysfunktion der unter der entsprechen-

den Elektrode liegenden Hirnbereiche gewertet (McCarley et al. 1991, 1993). Obwohl der ERP-Ansatz anfangs als äußerst vielversprechend für die Aufklärung der Beziehungen zwischen gestörtem Verhalten und mit hoher Zeitauflösung gemessenen Hirnprozessen angesehen wurde (Begleiter 1979), stellte sich bereits 10 Jahre später eine zunehmende und bis heute anhaltende Ernüchterung ein (Regan 1989). Trotz intensiver Forschungsbemühungen hat der Einsatz von ERP-Techniken weder eine diagnostisch relevante Rolle eingenommen, noch entscheidend zum Verständnis psychiatrischer Erkrankungen beigetragen. Die Ursache für diese Entwicklung liegt einerseits in einer häufig vagen Zuordnung zwischen Verhaltens- und ERP-Phänomenen, andererseits in widersprüchlichen Ergebnissen, die möglicherweise durch methodische Probleme gerade in der Untersuchung psychiatrischer Patienten erklärt werden können (Krieger et al. 1995, Heinze 1999). Trotz dieser Entwicklung ist die Literatur zu ERP-Ergebnissen bei Schizophrenie fast unüberschaubar, eine Übersicht geben Olbricht (1987), Regan (1989), Freedman & Squires-Wheeler (1994) und McCarley und Mitarbeiter (1997), und kann hier nur in Hinblick auf ein Verständnis der Ergebnisse im experimentellen Teil der Arbeit skizziert werden.

Im Zentrum der ERP-Forschung mit schizophrenen Patienten steht die Untersuchung der P300 Welle (Pritchard 1986). Bei dieser handelt es sich um eine positive Deflektion mit centro-paritalem Maximum im Latenzbereich zwischen 280-1000 ms (Pritchard 1981). Sie tritt in mehr oder weniger großer Amplitude immer dann auf, wenn Reizen Aufmerksamkeit entgegengebracht wird und etwas mit ihnen getan werden muß, d.h. beispielsweise, daß Reize identifiziert bzw. klassifiziert, oder daß sie mit einer offenen motorischen Reaktion bzw. mit stillem Zählen beantwortet werden müssen.

Schon in ersten Untersuchungen von Roth (Roth & Cannon 1972, Roth et al. 1980) zeigte sich, daß die P300 schizophrener Patienten nach akustischer Stimulation in ihrer Amplitude verkleinert ist. Dieses Ergebnis konnte in zahlreichen Studien bestätigt werden (Pfefferbaum et al. 1984, Blackwood 1987, Roth et al. 1991, Ward et al. 1991, Ford et al. 1994a, Ford et al. 1994b, Souza et al. 1995, Potts et al. 1998). Dieser Befund erhielt vorübergehend den Status eines trait-Markers für das Vorliegen einer schizophrenen Störung. Jedoch konnte auch gezeigt werden, daß die Amplitude der P300 mit dem Schweregrad der Erkrankung variiert (Duncan et al. 1987a). Was die Latenz dieser Komponente angeht, sind die Befunde uneinheitlich. So fanden manche Autoren keine Latenzunterschiede (Roth & Cannon 1972, Strik et al. 1993), während andere beobachteten, daß die P300 schizophrener Patienten in Vergleich zu gesunden

Kontrollen später ihr Maximum erreicht (Roth et al. 1980, Pfefferbaum 1984, Brecher et al. 1987, Souza et al. 1995).

Nach visueller Stimulation findet sich bei schizophrenen Patienten häufig keine Amplitudenreduktion der P300 (Duncan et al. 1987a, Krieger et al. 1988, Krieger et al. 1990, Roth et al. 1999). Dies ist überraschend, da von den der P300 zugrundeliegenden Hirnfunktionen angenommen wird (Rösler 1982, Donchin & Coles 1988, Kutas & Dale 1997), daß sie nicht modalitätsspezifisch sind. Eine Erklärung könnte dadurch gegeben sein, daß in visuellen Paradigmen fast immer eine Kontrolle der Verarbeitungsprozesse durch die Messung der Reaktionszeit und eine richtig-falsch Bewertung der Responses stattfindet. Die Probanden sind daher gezwungen der Reizquelle Aufmerksamkeit zuzuwenden, sich mit ihr auseinanderzusetzen und damit die P300 generierenden Prozesse anzustoßen. Dies ist bei dem im akustischen Bereich häufig eingesetzten „Oddball“-Paradigma, in dem der seltenere von zwei Tönen still gezählt werden soll, wahrscheinlich oft nicht der Fall.

Bei akustischer Stimulation fand sich häufig ein Lateralisierungseffekt in der Amplitude der P300 (McCarley et al. 1989, 1991, Faux et al. 1993, Strik et al. 1993b, Salisbury et al. 1998). Sie war über der linken Hemisphäre kleiner als über der rechten. Maurer & Dierks (1988) konnten allerdings auch den entgegengesetzten Befund berichten, während andere Arbeitsgruppen keine Unterschiede zwischen den Hemisphären zeigen konnten (Pfefferbaum et al. 1989, Ford et al. 1994). Verminderungen der P300-Amplitude wurden zu einer Reduzierung der Volumens des Gyrus temporalis superior oder mehr medialen Strukturen wie dem Hippocampus im MRI in Verbindung gebracht (Egan et al. 1994, Kawasaki et al. 1997, McCarley et al. 1993b). Havermans et al. (1999) mit einer extrem sorgfältig ausgewählten Stichprobe persistent halluzinierender Patienten fanden keine Korrelationen zwischen P300-Lateralisierungs- und Struktur-Indizes.

Die - mit Ausnahme des Amplitudeneffektes bei akut erkrankten Patienten im akustischen Oddball - teilweise widersprüchlichen Befunde zur P300 sind neben dem schon erwähnten ‚response-matching‘, d.h. der Überprüfung, ob die Patienten die dargebotenen Reize überhaupt instruktionsgemäß verarbeiten, wahrscheinlich auch durch die Nichtbeachtung zahlreicher weiterer Einflußgrößen zu erklären. Hier sind u.a. die Medikation, sowie die Intensität und Ausprägung der momentanen Psychopathologie zu nennen. So konnte nachgewiesen werden (Krieger et al. 1989, 1990, Roth et al. 1991, Mintz et al. 1995, Rao et al. 1995, Ford et al. 1999), daß diese Faktoren erheblichen Einfluß auf Latenz, Amplitude und Topographie von ERP-Kurven nehmen. Insbe-

sondere bei langfristig unmedizierten, gut remittierten Patienten kann eine deutliche Normalisierung der Befunde beobachtet werden.

Eine weitere positive ERP-Komponente, die im Gegensatz zur P300 bereits ca. 50ms nach Stimulusonset auftritt, wird als Indikator für initiale Reizvorverarbeitung angesehen und mit Gating-Prozessen in Verbindung gebracht. Diese spielen eine entscheidende Rolle bei der selektiven Aufmerksamkeit, in der im Sinne einer Filtereinstellung aktuell irrelevante Reizmerkmale von der Nachverarbeitung ausgeschlossen werden (Regan 1989). Die P50 wird meist mit der N100 zusammen untersucht, von der bekannt ist, daß sie ebenfalls an diesen Prozessen beteiligt ist (Regan 1989). Das typische die P50 auslösende 2-Click-Paradigma besteht aus zwei im Abstand von typischerweise 500 ms nacheinander dargebotenen Tönen. Die P50-Amplitude auf den zweiten Ton ist bei gesunden Personen deutlich reduziert, nicht aber bei schizophrenen Patienten (Adler et al. 1982, Freedman et al. 1987). Dies wird als Hinweis auf defekte Gating-Mechanismen angesehen (Braff 1993). Das 2-Click-Paradigma, das eine deutliche konzeptuelle Nähe zu prepulse-inhibition und startle-Anordnungen aufweist (Nuechterlein & Dawson 1995) hat für die Schizophrenie-Forschung drei entscheidende Vorteile. Der erste ist, daß die Deflektionen mit einer Latenz kleiner als 200ms nur eine geringe Latenz-Variabilität aufweisen, und Unterschiede zwischen Gruppen nicht durch diese Größe erklärt werden können. Der zweite Vorteil liegt in der Tatsache, daß in diesem Latenzbereich nach Stimulusonset weniger Augenbewegungsartefakte zu erwarten sind. Drittens können frühlatente Deflektionen in schneller Folge präsentiert werden, was die Untersuchungsdauer entscheidend verkürzt.

Diese Vorteile bei der Untersuchung einer frühen Komponente kommen bei der Messung der Familie der N200-artigen Deflektionen (N200, N250, Nd, „processing negativity“, „mismatch negativity“, MMN, Näätänen 1986), die in jüngster Zeit zunehmende Bedeutung gewinnt, nicht zum tragen. Obwohl die N200 oder N250 auch im „Roh“-ERP häufig klar zu identifizieren ist, ist sie in der Mehrzahl der Fälle im Beginn der ihr folgenden wesentlich hochamplitudigen P300 verborgen. Sie wird daher durch Differenzbildung der Averages verschiedener Versuchsbedingungen geschätzt. Da im Bereich der N200-artigen Deflektionen bereits mit erheblicher Latenzvariabilität zu rechnen ist, ist dieses Verfahren nicht unproblematisch (siehe 2.2.). Außerdem ist in diesem Latenzbereich schon mit einer Erhöhung der Rate von durch den Reiz ausgelösten Blinks zu rechnen.

Die frühen N200-artigen Deflektionen (Nd) werden im allgemeinen mit selektiven Aufmerksamkeitsprozessen (Näätänen & Mitchie 1979, Hansen & Hillyard 1983), die späten (N250, MMN) mit Stimulusdiskriminations-Prozessen in Verbindung gebracht (Ritter, Simpson & Vaughan 1983, Näätänen, Gaillard & Mantysalo 1978).

Shelley und Mitarbeiter (1991) berichteten als erste über eine Amplitudenreduktion der MMN bei schizophrenen Patienten. Dieser Befund konnte in verschiedenen Studien bestätigt werden (Catts et al. 1995, Oades et al. 1993, Kasai et al. 1999). Alain und Mitarbeiter (1998) fanden eine frontal-betonte MMN bei den Patienten, die im Gegensatz zu den Verhältnissen bei gesunden Personen nicht rechts lateralisiert war. Diese Effekte akzentuierten sich bei zunehmendem Schwierigkeitsgrad der Ton-Unterscheidungsaufgabe. Oades et al. (1997b) konnten zusätzlich bei non-paranoiden Patienten einen weiteren MMN-Aktivitätsfokus über dem temporalen Kortex sichern.

Eine weitere negative Komponente, die im Kontext kognitions- und sprachpsychologischer Untersuchungen von Bedeutung ist, ist die N400 (Kutas & Hillyard 1980, 1982). Werden Sätze Wort für Wort dargeboten, tritt die N400 nach dem letzten Wort auf, wenn dieses ein ungewöhnliches Satzende, z.B. eine parasyntaktische, semantische oder lexikalische Regelverletzung (Urbach et al. 1999), darstellt. Nach korrekten Satzenden dagegen, löst das letzte Wort eine ausgedehnte im Bereich der P300 beginnende positive-slow-wave aus. Die N400 wurde im Kontext verschiedener linguistischer Theorien untersucht. Bei schizophrenen Patienten ergaben sich uneinheitliche Befunde bezüglich Amplitude und Latenz. Olichney und Mitarbeiter (1997) fanden eine reduzierte Amplitude und verlängerte Latenzen, die darüber hinaus alters- und schweregradsabhängig waren. Strandburg und Mitarbeiter dagegen fanden bei Darbietung von Slang- und Hochsprachensätzen eine erhöhte N400-Amplitude, bei sinnlosen Satzenden dagegen keine Unterschiede. Die vor der N400 auftretende P300 war in allen drei Satzbedingungen in ihrer Amplitude reduziert. Sie werteten diesen Befund als Hinweis auf erhöhte notwendige Anstrengungen seitens der schizophrenen Patienten bei der Sprachverarbeitung. In eine ähnliche Richtung gehen Interpretationen und Befunde von Niznikiewicz et al. (1997) und Nestor et al. (1997), die darüber hinaus eine deutlich verlängerte Latenz nachweisen konnten. In den meisten Studien traten in der schizophrenen Gruppe auch dann N400-Wellen auf, wenn sinnvolle Satzenden bei gesunden Personen zu positive-slow-waves führten (Condray et al. 1999). Eine Erklärung für diesen Befund ist, daß schon einfache semantische Reize bei den Patienten zeitkonsumierende und umfängliche Sprachverarbeitungsprozesse evozieren, die sich in einer ausgedehnten Negativität als Korrelat hochaktiver kortikaler Prozesse bemerkbar

machen (Rösler, Heil & Glowalla 1993). Für diese Interpretation spricht auch die in den Sprachverarbeitungsparadigmen häufig zu beobachtende P300-Amplitudenreduktion, die durch eine Überlagerung von Deflektionen entgegengesetzter Polarität verursacht sein könnte. Diese Hypothese könnte auch die in anderen Paradigmen beobachtete links temporale Amplitudenreduktion der P300 erklären, wenn man annimmt, daß die schizophrenen Patienten ihre Schwierigkeiten beim Lösen der gestellten Aufgaben durch sprachliche Mediation zu kompensieren versuchen.

Eine andere Erklärung für die erhöhte N400-Amplitude könnte das Auftreten einer postimperativen negativen Variation (PINV) sein. Es handelt sich dabei um eine negative, nach dem Abschluß der unmittelbaren Reizverarbeitung auftretende, leicht frontal betonte Welle (Pritchard 1986, Timsit-Berthier 1986, Rockstroh et al. 1979, Verleger et al. 1999), die mit Unsicherheit, kognitiver Nachverarbeitung der dargebotenen Reize und Kontrollverlust in Verbindung gebracht wird. Sie ist bei schizophrenen Patienten hochamplitudiger als bei gesunden Personen.

Bei langwelligen Deflektionen wie der N400 und der PINV, aber auch schon bei der P300 muß mit dem verstärkten Auftreten von Augenbewegungsartefakten gerechnet werden. So werden beispielsweise gehäuft Zwinkerbewegungen („blinks“) in zeitlicher Nähe zum Ende der Reaktionszeit erkennbar, die Amplituden von mehreren hundert Mikrovolt erreichen. Dies stellt gegenüber durchschnittlichen P300-Amplituden einen Faktor  $>10$  dar. Diese Augenbewegungen werden an allen Skalpelektroden reziprok zur Entfernung abgeschwächt als Artefakte erkennbar (Fpz: 0.80, Fz: 0.35, Cz: 0.20, Pz: 0.10, Oz: 0.05). Dies bedeutet, daß ein Blink von 100  $\mu\text{V}$  parietal auf der Zentrallinie in Deflektionen von 10  $\mu\text{V}$  – der Amplitude einer durchschnittlichen P300 – in Erscheinung tritt. Vor jeder Schätzung und Interpretation kognitionsbezogener, aus dem EEG extrahierter Hirnsignale muß daher ein Rational zur Handhabung dieser Artefakte stehen, da die Messungen sonst absolut uninterpretierbar sind (Krieger et al. 1995).

Die häufigste Vorgehensweise in der klinischen ERP-Forschung ist es, die Patienten zu instruieren, Augenbewegungen zu vermeiden und diese gegebenenfalls rückzumelden. Da das Vermeiden von Augenbewegungen auch gesunden Personen nicht vollständig möglich ist, wird zusätzlich eine Schwelle für elektro-oculographische Meßwerte (EOG) definiert, die zum Ausschluß des betroffenen EEG Abschnittes führt. Für die zurückgewiesenen Trials wird die Untersuchungsdauer, um hinreichend Material für die Signalschätzung zu erhalten, entsprechend verlängert. Dieses Vorgehen ist in Schizophrenieuntersuchungen aus verschiedenen Gründen problematisch und kann

Anlaß zu Alternativerklärungen für die beobachteten Effekte, insbesondere bei niedrigfrequenten Signalen, geben. Zunächst ist die in zahlreichen Untersuchungen gewählte Schwelle von 100  $\mu$ V so hoch, daß Artefakte, z.B. von sakkadischen Blickbewegungen, die bei Schizophrenen aufgrund von Aufmerksamkeitsproblemen gehäuft auftreten, positive und negative Deflektionen über dem gesamten Skalp durch Überlagerung auslöschen können. Der Effekt von durch Aufmerksamkeitsstörungen verursachten Amplitudenreduktionen kann hier zusätzlich überschätzt werden.

Da Patienten wesentlich schlechter in der Lage sind, ihre Augenbewegungen zu kontrollieren, werden bei ihnen wesentlich häufiger EEG-Abschnitte von der Auswertung ausgeschlossen. Dies führt gegenüber gesunden Personen zu einer deutlichen Verlängerung der Untersuchungsdauer. Zusätzlich zu den kognitiven Problemen werden sich daher in Kontrollgruppen nicht auftretende Effekte der Ermüdung in den bioelektrischen Hirnsignalen bemerkbar machen.

Ein weiterer selten beachteter Faktor ist die Art der Rückmeldung zu vermeidender Augenbewegungen (Krieger et al. 1995), die direkt die Amplitude der P300 schizophrener Patienten im akustischen Oddball-Paradigma beeinflusst. Wird das Auftreten von Blicks den Patienten mitgeteilt, ist die P300 Amplitude im Average kleiner als bei Lob nach artefaktfreien Trials. Die größte Amplitude jedoch konnte erreicht werden, wenn keinerlei Information über das Auftreten von Artefakten gegeben wurde, und die Patienten sich vollständig auf die Aufgabe konzentrieren konnten. Dieser Effekt kann dadurch erklärt werden, daß durch die Instruktion, Augenbewegungen zu vermeiden, eine Doppelbelastungsaufgabe (Wickens 1992) konstituiert wird, die zu einer Reduktion der P300 bei der (sozial) weniger wichtigen Aufgabe führt.

Das Augenbewegungsartefaktproblem ist nur ein Faktor, der das Ergebnis psychophysiologischer Experimente erheblich beeinflussen kann. Zusätzliche Faktoren sind Stichprobenzusammensetzung und –parallelisierung, sowie emotionale und motivationale Faktoren, die sich auf die Leistungsfähigkeit und damit die Hirnsignale der Patienten differentiell auswirken. Dabei können sie erheblich mit der eigentlichen kognitiven Fragestellung interferieren. Diese Aspekte mögen ein Teil der Erklärung für die Heterogenität und Widersprüchlichkeit elektrophysiologischer Kognitionsuntersuchungen sein.



#### 2.3.4 Probleme der experimentellen Kontrolle – Selektivität und Spezifität

Ausgangspunkt bei der Identifikation von Störungen, die spezifisch für schizophrene Erkrankungen sind, ist die Bestimmung selektiver Störungsmuster. Je differenzierter ein Muster ist, desto unwahrscheinlicher ist es, daß es beim Vorliegen unterschiedlicher Erkrankungen wiederholt auftritt. Dabei verringert das Aufzeigen funktionaler und/oder kausaler Beziehungen zwischen den Merkmalen diese Wahrscheinlichkeit weiter und ist im Prinzip einer nur statistischen Mustererfassung etwa im Sinne von Testprofilen überlegen.

Dieser Gedankengang begründet die Logik hinter Chapman & Chapman's (1978) „matched pair“-Ansatz. In ihrer Methodik kontrastieren sie die Leistung von Patienten in Aufgaben, die einen bestimmten kognitiven Bereich beanspruchen, mit der Leistung in Aufgaben, die ähnlich sind, jedoch diesen Bereich nicht benötigen. Vorausgesetzt sind in beiden Aufgabentypen vergleichbare Reliabilität und Aufgabenschwierigkeit. Es wird praktisch ein interner Vergleichsstandard etabliert, der den Schluß auf spezifische kognitive Defizite erst ermöglicht.

Die Logik im Chapman'schen Ansatz entspricht dem der traditionellen Reaktionszeiterlegungsparadigmen. Man kann daher überlegen, ob Dekompositionsaufgaben nicht in besonderer Weise geeignet sind, Muster gestörter Teilprozesse bei schizophrenen Patienten zu identifizieren.

Abb. 2.2 soll dies verdeutlichen. Das übliche Ergebnis von Reaktionszeit-Untersuchungen mit Schizophrenen ist, daß diese mehr Zeit zur Lösung der gestellten Aufgaben benötigen (s. Abb. 2.2a). Dieses Ergebnis kann in identischer Form auch bei anderen klinischen Gruppen auftreten. Es kann Resultat einer generellen Verlangsamung der Patienten sein. Ursachen können Angst, aber auch mangelnde Motivation sein. In Abb. 2.2b ist dieses Ergebnis verdeutlicht, ein unspezifischer Faktor führt zur Laufzeit-Verlängerung sämtlicher involvierter Teilprozesse. In Abb. 2.2c liegt eine selektive Störung eines einzelnen Teilprozesses vor, der die Verlängerung der Gesamtreaktionszeit erklärt und durch die Zerlegungsmethode isolierbar ist. Die Wahrscheinlichkeit, daß der gleiche Teilprozeß bei unterschiedlichen klinischen Gruppen gestört ist, ist wesentlich geringer, als die Wahrscheinlichkeit mit nur einer Meßgröße in verschiedenen Patientengruppen die gleiche Verlangsamung zu finden. Vorhersagen von Störungsmustern können im Gegensatz zu Vorhersagen von generellen Verlangsamungen falsifiziert werden und tragen so zum Erkenntnisfortschritt bei.

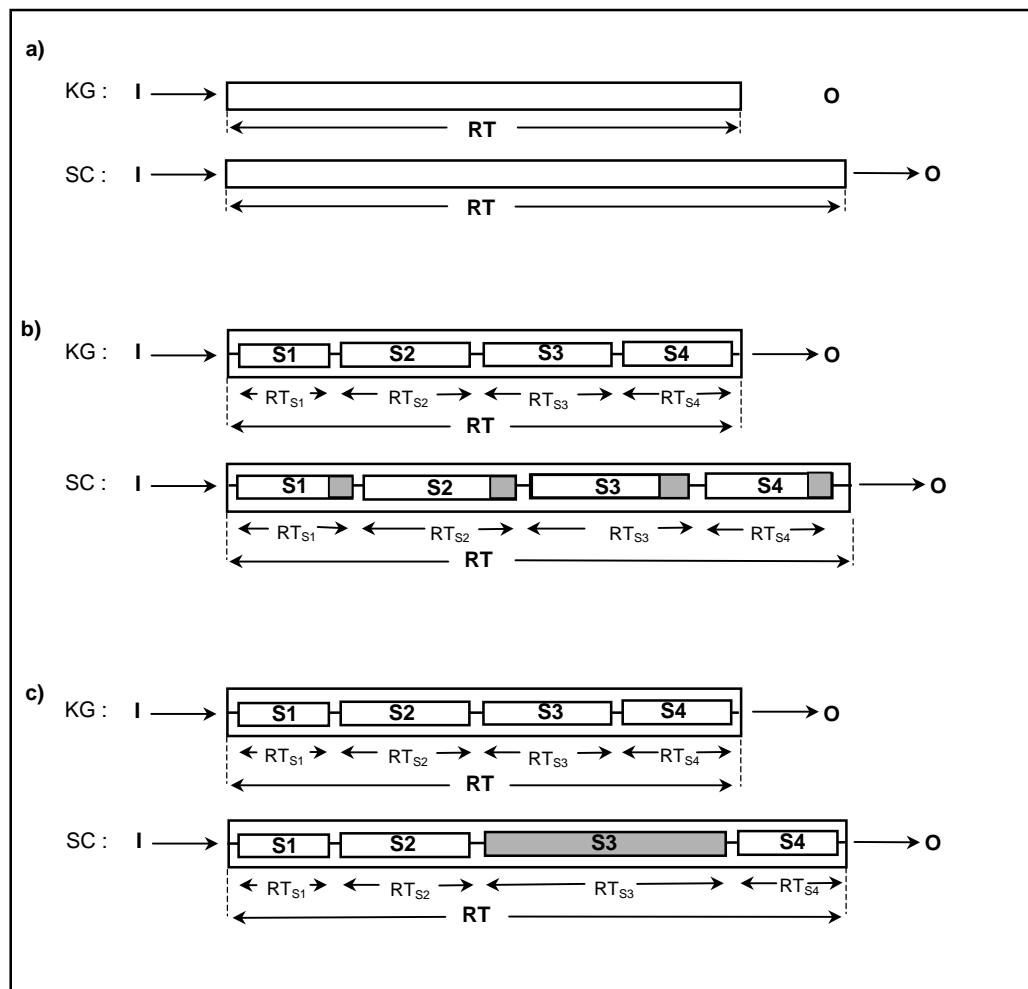


Abb. 2.2: Reaktionszeit-Dekomposition

- a) Die Reaktionszeit schizophrener Patienten (SC) ist im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (KG) verlängert.
- b) Die Verlängerung wird durch eine allgemeine Verlangsamung in allen Subprozessen bedingt.
- c) Die Verlängerung wird durch den erhöhten Zeitverbrauch eines einzelnen Subprozesses verursacht

Falls Sub- oder Teilprozesse noch nicht oder nur vage bekannt sind, kann auch die Sternberg'sche Methode der additiven Faktoren eingesetzt werden (Krieger, Lis & Gallhofer 1998). Die zumindest zweifaktoriellen Designs der Sternberg-Methode werden um den dritten Faktor Gruppenzugehörigkeit erweitert. Ergeben sich zweifach Interaktionen, die den Faktor „Gruppe“ beinhalten, dann kann dies als ein Hinweis auf eine selektive Störung desjenigen Subprozesses verstanden werden, der für die Verarbeitung der an der Interaktion beteiligten Variable zuständig ist. Ergeben sich dreifach

Interaktionen, kann dies als Indiz für einen weiteren Prozeß oder eine weitere Resource, die in der Patientengruppe betroffen ist, interpretiert werden.

Eine Überprüfung dieser Annahmen kann auch durch a posteriori vorgenommene varianzanalytischer Analysen des experimentellen Designs getrennt für die einzelnen Gruppen erfolgen. Falls in der gesunden Gruppe nur Haupteffekte und in der schizophrenen Gruppe zweifach Wechselwirkungen erkennbar werden, kann dies auf eine erkrankungsspezifische Störung einer Teilfunktion hinweisen. So konnten Krieger, Lis & Gallhofer (1998) bei chronisch erkrankt schizophrenen Patienten mit Labyrinthaufgaben zeigen, daß sich die Leistung in der Patientengruppe überproportional verschlechterte, wenn komplexe Reizdisplays und schwierige Bewegungen zusammentrafen. Dies wurde als Hinweis auf eine Störung eines supervidierenden, kontrollierenden Systems, daß für die Verteilung von Aufmerksamkeitsressourcen zuständig ist (Norman & Shallice 1986), gewertet.

Die Chance störungsspezifische Muster mit diesen Methoden zu isolieren, steigt, wenn andere Quellen der Variation (Cohen 1992) möglichst ausgeschlossen werden. Eine von diesen ist die Inhomogenität von Stichproben. Es ist anzunehmen, daß sich erkrankte und chronisch erkrankte Patienten mit einer langen Medikationsgeschichte im Muster der Beanspruchung kognitiver Teilprozesse unterscheiden. Ähnliches gilt beispielsweise für die Subtypen der Schizophrenie. Insofern sind Untersuchungen an kleinen homogenen Stichproben der Untersuchung großer Samples vorzuziehen. Ob die Beobachtungen externe Validität (Cook & Campbell 1979) besitzen, d.h. generalisierbar sind, können ohnehin nur unabhängige Replikationen zeigen.

Eine weitere Quelle von Alternativerklärungen für beobachtete Effekte ist die Zusammensetzung der Kontrollgruppe. Es erscheint annähernd sinnlos, junge gesunde Studenten mit psychiatrischen Patienten unterschiedlichen Alters und Ausbildungsgrades und unterschiedlich langen Hospitalisierungen zu vergleichen. Obwohl eine Parallelisierung nach möglichst vielen Merkmalen nicht unproblematisch ist („the matching fallacy“ Resnik 1992, Goldberg, Torry & Weinberger 1992), ist sie nach wie vor wahrscheinlich die einfachste Methode Alternativerklärungen auszuschließen. Jedoch ist wahrscheinlich bei der Parallelisierung des Ausbildungsgrades ein Matchen nach der Ausbildung der Eltern vorzuziehen (Monte Buchsbaum, persönliche Mitteilung). Dabei müssen aber eventuell, wie etwa deutsche Erfahrungen zeigen, Kriegsfolgen und gesamtgesellschaftliche Veränderungen miteinbezogen werden.

Die vielleicht wichtigste Alternativerklärung bei der Untersuchung psychiatrischer Patienten jedoch ist Angst. Und trotz aller Aufklärung erwarten Patienten von den technisch oft aufwendigen und oberflächlich beeindruckenden Untersuchungen Aufschluß über ihr weiteres Schicksal. Es ist daher extrem wichtig, sich für die Untersuchungen hinreichend Zeit zu nehmen und auf alle Fragen der Patienten einzugehen, um ihnen zumindest ein wenig ihre Angst und ihren meist zu hohen Erwartungen zu nehmen.

### 3. Experimentelle Untersuchungen<sup>1</sup>

#### 3.1 Experiment 1: Reaktionszeiterlegungsaufgaben

##### 3.1.1 Einleitung

Das Ziel dieser ersten Untersuchung ist, zu zeigen, daß bereits mit Hilfe des einfachsten und ältesten, von Donders 1868 eingeführten, Modells kognitiver Prozesse und dem daraus abgeleiteten Reaktionszeiterlegungsparadigma eine Isolierung von Dysfunktionen der Informationsverarbeitung bei schizophrenen Patienten möglich ist.

Die Voraussetzung für die Zerlegungsmethode ist, daß die Subprozesse voneinander unabhängig sind, d.h., daß die Verarbeitung in den einzelnen Subprozessen nur vom jeweiligen Input und nicht von simultanen Aktivitäten in den anderen Teilprozessen abhängt. Eine streng serielle Anordnung der Teilschritte ist damit impliziert. Während Donders 1868 noch von zwölf unterschiedlichen Schritten beim Lösen von Wahlreaktionsaufgaben ausging, definierte Sanders sechs Klassen von Subprozessen, die jedoch weiter zerlegbar sind:

---

<sup>1</sup> Für die hier vorgestellten Experimente war die Erstellung zahlreicher Versuchssteuerungs-, Datenerfassungs-, Datenaufbereitungs- und Statistikprogramme notwendig. Grundsätzlich wurde mit Ausnahme des 'Statistical Package for the Social Sciences' SPSS und der Funktionsammlung MATLAB keine kommerzielle Software verwendet. Dies erschien insbesondere für die simultane Erfassung von Verhaltensdaten (Reaktionszeiten und Bewegungsspuren) und physiologischen Daten (EEG, EOG, EMG) bei gleichzeitiger Synchronisierung mit der Versuchssteuerung (Reizpräsentation) geboten, da käufliche Programme häufig durch unpräzise Zeitsteuerungen gekennzeichnet sind. Daher wurden alle hier verwendeten Programme vom Verfasser der vorliegenden Arbeit selbst geschrieben oder konzipiert und dann von Frau Dipl. Psych. Stefanie Lis bzw. den Informatikstudenten B. Spruck, M. Schwalb oder J. Brähler unter der Anleitung des Verfassers umgesetzt. Als Plattformen dienten Pentium I und II Rechner für reine Verhaltensmessungen und VME-Bus Doppelprozessor und Vierfachprozessor Systeme (68060) mit i860 Applikationsbeschleunigern und dem Echtzeitbetriebssystem OS9 für simultane Verhaltens- und physiologische Messungen.

Die entwickelte Software wurde modular aufgebaut (Prozesse, Pipekommunikation) und in Kerningham-Richie C geschrieben. Die Entscheidung für diese Programmiersprache war durch die Absicht begründet, die Softwaremodule anderen Wissenschaftler für eine möglichst einfache Anpassung an die eigenen Fragestellungen zur Verfügung zu stellen. Teile der entwickelten Software sind mittlerweile in zahlreichen in- und ausländischen Instituten und Forschungseinrichtungen in Gebrauch. Der Verfasser organisiert zusammen mit Frau Dipl. Psych. S. Lis und Prof. Dr. B. Gallhofer in regelmäßigen Abständen (1996, 1997, 1998, 1998) internationale Workshops, in denen Wissenschaftler, die mit der Software arbeiten, methodische Probleme der klinischen Kognitionsforschung diskutieren.

Subprozesse	Einflußvariablen z.B.
1. sensorische Weiterleitung	Signalintensität oder –dauer
2. Merkmalsextraktion	spatiale oder akustische Frequenz
3. Musteridentifikation oder -Klassifikation	Ähnlichkeit der Merkmalskonfigurationen
4. response-choice (Percept-Action-Translation)	Reiz-Reaktions-Kompatibilität Reaktionswahrscheinlichkeit
5. Motorprogrammierung	Schwierigkeit der Bewegung
6. Motorexekution	Kraft, Muskelspannung

Ein Beispiel für eine weitere Zerlegung von Teilprozessen ist beispielsweise die Arbeit von Theios & Amrhein (1989), die davon ausgingen, daß beim Benennen von als Bildern dargebotenen Gegenständen gegenüber dem Lesen ihrer Namen ein zusätzlicher Teilprozeß notwendig ist. In diesem Teilprozeß wird zunächst die Bildbedeutung entschlüsselt und dieser dann ein Name zugeordnet. In einer Reaktionszeiterleungsuntersuchung konnten sie nachweisen, daß beide Prozesse zusammen die Reaktionszeit um ca. 160ms verlängerten. Diese Zeitstrecke wurde dann mittels der Variation von Stimulusgröße und Einführung von gleich-verschieden Komponenten in die Aufgabe weiter zergliedert.

Die klassische Versuchsanordnung von Donders (1868) besteht aus drei Aufgabentypen. Die erste ist eine Einfachreaktionsaufgabe (A). Sie verlangt von den Probanden in derselben Art auf jeden dargebotenen Stimulus, meistens handelte es sich um mehrere verschiedene Realisationen, zu reagieren. Im zweiten Aufgabentyp ist die Unterscheidung zwischen zwei oder mehr unterschiedlichen Reizen erforderlich; es soll aber nur auf einen Reiztyp reagiert werden und alle anderen sollen ignoriert werden. Dieser Aufgabentyp soll hier als Diskriminationsaufgabe (B) bezeichnet werden. In der Literatur sind auch die Begriffe „disjunktive“ und „go-nogo“ Reaktionszeit üblich. In der Wahlreaktionszeitaufgabe (C) werden zwei oder mehr Reiztypen mit zwei oder mehr entsprechenden Reaktionen beantwortet.

Es wird angenommen, daß in Einfachreaktionsaufgaben die Teilprozesse 1 und 2 sowie 5 und 6 beansprucht werden. In Diskriminationsaufgaben sind zusätzlich Identifikations- oder Klassifikationsprozesse notwendig. Deren Zeitverbrauch kann durch Subtraktion der Einfachreaktionszeit von der hier gemessenen Reaktionszeit (Aufgabe B - A) geschätzt werden. In Wahlreaktionsaufgaben wird zusätzlich die Auswahl einer von mehreren Reaktionsalternativen notwendig. Massaro (1990) nennt diesen Response-Choice-Prozeß auch Perzept-Aktion-Translation um zu betonen, daß hier eine Verbindung der perzeptiven und aktionalen Ebene oder in der Terminologie Arbib's

(1989) eine Verbindung von perzeptiven und motorischen Schemata erfolgt. Der Zeitverbrauch der Response-Choice wird geschätzt, indem die diskriminative Reaktionszeit von der Wahlreaktionszeit abgezogen wird (Aufgabe C – B). Das sehr einfache Modell des Donders-Paradigmas ist in Abb. 3.1.1 illustriert.

Die Zielgruppe dieses ersten Experimentes der vorliegenden Arbeit sind Neuroleptika-naive, ersterkrankte paranoid schizophrene Patienten, deren Diagnose durch den weiteren Verlauf gesichert wurde. Von dieser Gruppe wird angenommen, daß die vorliegenden kognitiven Beeinträchtigungen allein auf die beginnende schizophrene Erkrankung zurückgeführt werden können, ohne daß Effekte von Krankheitsverlauf, Behandlung oder Hospitalisierungsdauer Anlaß zu Alternativerklärungen geben. Diese Patientengruppe wird mit nach Alter, Geschlecht und Ausbildungsgrad parallelisierten gesunden Kontrollprobanden verglichen. Es wird erwartet, daß einzelne Teilprozesse bei der Patientengruppe einen höheren Zeitverbrauch als bei den gesunden Personen aufweisen, während andere sich nicht unterscheiden. Sollte dies der Fall sein, kann dieses Muster als Hinweis auf eine isolierte Störung kognitiver Subfunktionen angesehen werden.

In einer zweiten Untersuchung wird der Frage nachgegangen, ob sich das Muster verlängerter Teilprozesse ändert, wenn ersterkrankte paranoid schizophrene Patienten über mehrere Wochen antipsychotisch behandelt werden. Dazu wird eine entsprechende Patientengruppe mit einer parallelisierten Kontrollgruppe verglichen.

Einerseits wurde die Entscheidung für zwei unabhängige Untersuchungen mit jeweils neuen Stichproben getroffen, um Gefährdungen der internen Validität (Cook & Campbell 1979) auszuschließen. Bei einem Meßwiederholungsdesign mit Prä- und Postmessungen wäre eine mögliche Alternativerklärung für veränderte Muster bei der zweiten Messung z.B. das Vorliegen unterschiedlicher Lerneffekte. Andererseits interessieren in Experiment 1 auch die Muster gestörter Teilprozesse bei chronisch erkrankten Patienten.

Daher werden in einer dritten Untersuchung neuroleptisch behandelte, chronisch erkrankte, paranoid schizophrene Patienten wiederum mit individuell gematchten Kontrollprobanden verglichen. Es wird erwartet, daß die längere Krankheitsgeschichte zusammen mit der aktuellen Medikation zu erneut veränderten Mustern gestörter kognitiver Teilprozesse führt.

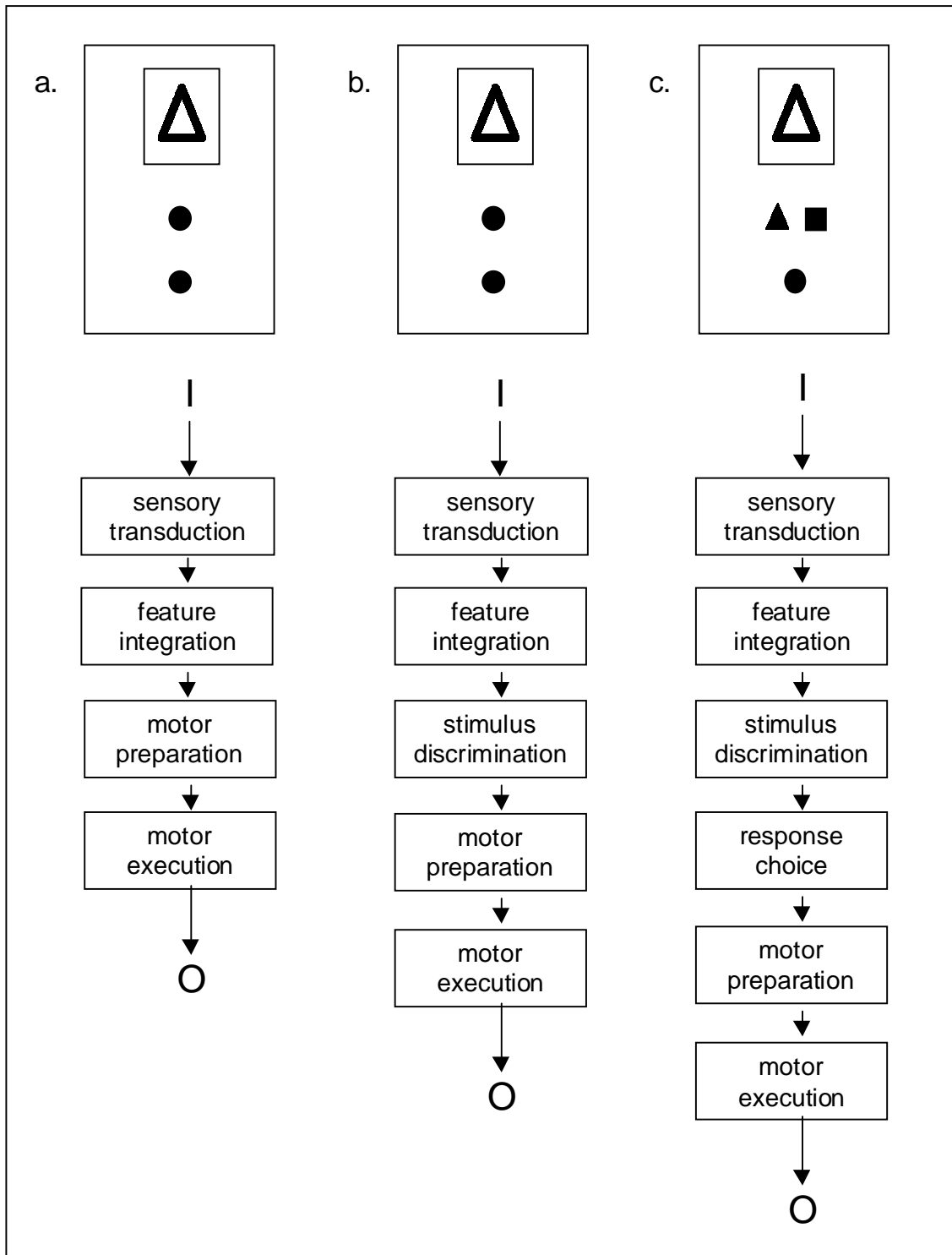


Abb. 3.1.1: Modell des Donders Paradigma

a) Einfachreaktionsaufgabe

b) Diskriminationsreaktionsaufgabe

c) Wahlreaktionsaufgabe

(Nur eine der beiden Reiztypen (Dreieck und Quadrat) ist dargestellt.)



### 3.1.2 Methode

#### Stimulusmaterial und Aufgaben

Es wurde ein Subtraktions-Paradigma mit den Aufgaben Einfachreaktion (A), Diskriminationsreaktion (B) und Wahlreaktion (C) verwendet.

Die Stimuli wurden visuell auf Computerbildschirm präsentiert. Die Versuchspersonen saßen vor dem Bildschirm (Bildschirmgröße: 17“, Entfernung: 1.5 Meter) und lösten die Aufgaben mit Hilfe eines Graphik-Tablet (WACOM, Ultrapad III). Bewegungen eines Stiftes auf diesem wurden durch Bewegungen eines Cursors auf dem Bildschirm angezeigt. Die Abtastrate für die Stiftbewegungen war 200 Hz.

Mit einer Darbietungsdauer von jeweils 50 ms wurden 15 Dreiecke und 15 Quadrate in zufälliger Reihenfolge gezeigt.

Um die Darbietung des jeweils nächsten Reizes zu starten, positionierten die Probanden den Cursor auf einem Startfeld im unteren Bereich des Computerbildschirms.

Durch Verzögern des Anfahrens dieses Startfeldes konnten die Probanden die Geschwindigkeit der Untersuchung ihren individuellen Fähigkeiten anpassen. Zwischen dem Erreichen des Startfeldes und der Präsentation des nächsten Reizes lag ein variables Zeitintervall von 2-4 Sekunden Dauer.

Die Probanden waren instruiert, auf einen Stimulus so schnell wie möglich zu reagieren, indem sie den Cursor auf ein über dem Startfeld positioniertes Zielfeld bewegten (siehe Abb. 3.1.1).

Start- und Zielfelder, sowie Cursor waren kontinuierlich auf dem Bildschirm zu sehen.

Die Reihenfolge der drei Aufgabentypen (A, B, C) und die Zufallsfolgen der einzelnen Reize waren für alle Probanden identisch.

In der Einfachreaktionsaufgabe (A) waren die Probanden instruiert, den Cursor bei jedem Auftreten eines Reizes auf dasselbe Zielfeld zu bewegen.

In der Diskriminationsaufgabe (B) sollte der Cursor nur nach Darbietung eines Dreieckes auf das Zielfeld geführt werden. Quadrate sollten ignoriert werden.

In der Wahlreaktionsaufgabe (C) wurden zwei Zielfelder in Form eines Dreiecks und eines Quadrates dargeboten. Ihr Abstand zum Startfeld war identisch. Sie sollten entsprechend des präsentierten Stimulus angefahren werden.

## Abhängige Variablen

Als abhängige Variablen wurde die Reaktionszeit, definiert als Zeitintervall zwischen Präsentation des Stimulus (Stimulus-Onset) und Erreichen des Zielfeldes, gemessen. Diese Gesamtreaktionszeit wurde in Bewegungsklatenz und Bewegungszeit zerlegt. Die Bewegungsklatenz ist dabei definiert als Zeitdauer zwischen Stimulus-Onset und Verlassen des Startfeldes. Die Bewegungszeit umfaßt das Zeitintervall zwischen dem Verlassen des Startfeldes und dem Erreichen des Zielfeldes.

## Stichproben

Es wurden drei Stichproben mit jeweils 10 schizophrenen Patienten untersucht. Alle Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie (DSM IV: 295.3, APA 1994) und waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Behandlung im Zentrum für Psychiatrie, Justus-Liebig-Universität Gießen. Vor Teilnahme an der Untersuchung und nach einer Aufklärung über die Ziele und Methoden der Untersuchung gaben sie freiwillig ihr Einverständnis zur Teilnahme.

Für jeden der schizophrenen Patienten wurde ein gesunder Kontrollproband rekrutiert, der die Match-Kriterien Alter, Geschlecht und Ausbildung erfüllte. Alle schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen waren rechtshändig (Händigkeits-Fragebogen nach Annett 1967).

Die Kontrollprobanden erhielten für die Teilnahme an der Untersuchung eine Aufwandsentschädigung. Weder bei den Kontrollprobanden, noch bei deren Erstgrad-Angehörigen, ergaben sich Hinweise auf das Vorliegen psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen. Bei keinem der Kontrollprobanden ergaben sich Hinweise auf Alkohol- oder Drogenmißbrauch.

### Stichprobe 1: Neuroleptika-naive, ersterkrankte schizophrene Patienten

Alle schizophrenen Patienten dieser Stichprobe erlebten zum Zeitpunkt der Untersuchung die erste Episode einer schizophrenen Erkrankung und waren niemals zuvor mit neuroleptischen Substanzen behandelt worden. Für alle Patienten wurde die Diagnose einer schizophrenen Erkrankung durch den weiteren Verlauf der Erkrankung gesichert. Der mittlere Gesamtwert der PANSS liegt bei 77.6 Punkten mit einer Standardabweichung ( $\pm$ ) von 18.2. Dabei zeigten sich als Werte der einzelnen Subskalen für die Posi-

tivsymptomatik 19.9 Punkte ( $\pm 6.2$ ), für die Negativsymptomatik 17.8 Punkte ( $\pm 8.1$ ) und für die allgemeine Psychopathologie 39.9 Punkte ( $\pm 8.8$ ).

Das mittlere Alter der Patientenstichprobe (25.6 Jahre,  $\pm 5.7$ ) war mit dem der gesunden Kontrollgruppe (24.7 Jahre,  $\pm 4.5$ ) vergleichbar (unabhängiger t-Test, 2-seitig:  $t = .393$ ,  $p = .699$ ).

Beide Gruppen setzten sich aus je 6 Männern und 4 Frauen, respektive 6 Rauchern und 4 Nichtrauchern zusammen.

#### Stichprobe 2: Ersterkrankte schizophrene Patienten unter neuroleptischer Behandlung

Auch in der zweiten Stichprobe erlebten alle Patienten die erste Episode der schizophrenen Erkrankung. Die Diagnose war durch den weiteren Verlauf der Erkrankung gesichert. Im Unterschied zu Stichprobe 1 wurden diese Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung zum ersten Mal – für eine Dauer von 5 Wochen - neuroleptisch behandelt. Dabei wurden 5 Patienten mit Haloperidol behandelt, 2 mit Risperidon, 1 mit Fluphenazin, sowie 1 mit Flupentixol und 1 Zotepin.

Im PANSS-Rating ergab sich ein Gesamtwert von 83.1 Punkten ( $\pm 26.1$ ) mit 16.8 Punkten ( $\pm 7.3$ ) für die Subskalen Positivsymptomatik, 23.1 Punkten ( $\pm 7.4$ ) für die Negativsymptomatik und 43.1 Punkten ( $\pm 14.4$ ) für die allgemeine Psychopathologie.

Die beiden Stichproben aus je 8 Männern und 2 Frauen, bzw. 7 Rauchern und 3 Nichtrauchern hatten ein vergleichbares Alter (schizophrene Patienten: 26.5 Jahre  $\pm 6.5$ ; gesunde Kontrollen: 24.6 Jahre,  $\pm 6.5$ ; unabhängiger t-Test, 2-seitig  $t = -.648$ ,  $p = .525$ ).

#### Stichprobe 3: Chronisch erkrankte, schizophrene Patienten unter neuroleptischer Langzeit-Behandlung

Die schizophrenen Patienten der dritten Stichprobe waren im Unterschied zu den Patienten von Stichprobe 1 und 2 im Mittel seit 7.3 Jahren ( $\pm 5.7$ ) erkrankt und hatten eine Vorgeschichte mit durchschnittlich 3.6 Hospitalisierungen ( $\pm 3.1$ ). Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden alle Patienten monotherapeutisch mit neuroleptischen Substanzen behandelt. Dabei erhielten 3 Patienten Clozapin, 2 Zotepin, und jeweils ein Patient Flupentixol, Fluphenazin, Haloperidol, Olanzapin oder Risperidon. Die mittlere Dauer der neuroleptischen Medikation bezogen auf die Lebenszeit wird auf 4.8 Jahre ( $\pm 5.4$ ) geschätzt.

In der Psychopathologie ergab sich ein Gesamtwert der PANSS von 69.3 ( $\pm$  17.9), mit den Werten 14.0 ( $\pm$  5.1) für positive Symptome, 19.9 ( $\pm$  7.8) für negative Symptome und 35.4 ( $\pm$  9.5) für allgemeine psychopathologische Symptome.

Die Gruppe der schizophrenen Patienten umfaßte – wie auch ihre gematchte Kontrollgruppe – 4 Männer und 6 Frauen, respektive 8 Raucher und 2 Nichtraucher. Das Alter der Patienten (32.9 Jahre,  $\pm$  5.6) war dabei dem Alter der Kontrollprobanden (31.2 Jahre,  $\pm$  6.1) vergleichbar (unabhängiger t t-Test, 2-seitig:  $t = .646$ ,  $p = .527$ ).

## Statistik

Für jeden Probanden wurde individuell der Median der Reaktionszeiten korrekter Reaktionen in jeder der drei Aufgaben des Paradigmas bestimmt. Dieser Wert ging in die weitere statistische Auswertung ein, die getrennt für jede der drei Stichproben schizophrener Patienten durchgeführt wurde.

Als erster Auswertungsschritt wurde für jede der drei Stichproben zunächst eine 2x3 Varianzanalyse (ANOVA) mit dem unabhängigen Faktor 'Gruppe' (2-stufig, schizophrene Patienten vs. Gesunde Kontrollen) und dem Meßwiederholungsfaktor Sub-'Aufgabe' (3-stufig: A: Einfachreaktion, B: Diskriminationsreaktion, C: Wahlreaktion) berechnet. Für jede der drei Reaktionszeitparameter (Gesamtreaktionszeit, Bewegungslatenz, Bewegungszeit) wurde eine separate Analyse durchgeführt.

Die 2x3 Varianzanalysen wurden eingesetzt, um eine allgemeine, d.h. über alle Aufgaben hinweg auftretende, Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung durch die schizophrene Erkrankung, die sich in einem signifikanten Haupteffekt des Faktors 'Gruppe' zeigen sollte, von eher spezifischen, d.h. isoliert einzelne Subprozesse betreffende, Beeinträchtigungen zu trennen. Letztere sollten sich statistisch als Interaktion zwischen den Faktoren 'Gruppe' und 'Aufgabe' bemerkbar machen.

Zur weiteren Isolierung von Interaktionseffekten, wurden Kontraste zwischen den aufeinanderfolgenden Stufen des 2x3 Designs berechnet.

Zur Illustration und weiteren Datenexploration wurde durch Subtraktion der Reaktionszeitparameter zwischen den einzelnen Aufgaben der Zeitverbrauch für die Stimulusdiskrimination (Differenz: Aufgabe B – A) und die Response-Choice (Differenz: Aufgabe C – B) geschätzt.

Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und ihren gesunden Kontrollen wurden für diese Zeitintervalle und die Einfachreaktionszeit auf statistische Bedeutsamkeit mit Hilfe unabhängiger t-Tests (2-seitig) überprüft.

Diese Strategie der Datenanalyse erfordert eine Vielzahl statistischer Tests, die im Prinzip eine Adjustierung des Alpha-Niveaus nötig macht. Wegen des explorativen Charakters der Untersuchung wird jedoch auf diese Adjustierung verzichtet. Ob die beobachteten Muster von Effekten generalisierbar sind, muß in unabhängigen Replikationen geprüft werden.

### 3.1.3 Ergebnisse

Für jede der drei Stichproben werden die Ergebnisse der 2x3 ANOVA zusammen mit den dazugehörigen Kontrasten in einer Tabelle aufgeführt. Mittelwerte und Standardabweichungen für Gesamtreaktionszeit, Bewegungslatenz und Bewegungszeit in den drei Aufgaben des Reaktionszeiterlegungsparadigmas sind graphisch dargestellt. Zusätzlich werden jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Reaktionszeitparameter in der Einfachreaktionszeitaufgabe (A) zusammen mit den Differenzwerten B-A und C-B als Schätzgrößen für den Zeitbedarf von Stimulusdiskrimination und Response-Choice abgebildet. Dabei sind für die verschiedenen Parameter die Ergebnisse von Paarvergleichen zwischen schizophrenen Patienten und ihren gesunden Kontrollen angegeben, falls sie statistisch als überzufällig anzusehen sind (unabhängiger t-Test).

Der Prozentanteil korrekter Lösungen überschritt in allen Gruppen für alle Aufgaben die 85%. Da weder für den Faktor 'Gruppe' noch die Interaktion 'Gruppe' x 'Aufgabe' überzufällige Unterschiede nachweisbar waren, wurde auf eine Darstellung der Fehleraten verzichtet. Jedoch war die Fehlerrate mit 13% in der Diskriminationsaufgabe höher als in Einfachreaktion (< 1%) und in der Wahlreaktion (8%). Außerdem berichteten die Probanden, daß sie die Diskriminationsaufgabe als anstrengender als die beiden anderen Aufgabentypen erlebt haben.

#### 3.1.3.1 Stichprobe 1: Neuroleptika-naive, ersterkrankte Patienten

Tab. 3.1.1 zeigt die Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung. Abb. 3.1.2 illustriert Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Reaktionszeitparameter.

Die Gesamtreaktionszeit steigt in beiden Gruppen von Aufgabe A bis C ( $F(2,36)=78.25$ ,  $p<.0001$ ). Im Mittel sind die Gesamtreaktionszeiten der Patienten leicht verlän-

gert, was jedoch statistisch als zufälliger Unterschied zu bewerten ist ( $F(1,18)=2.29, p=.147$ ). Ein deutlicher Unterschied zwischen gesunden Personen und schizophrenen Patienten zeigt sich jedoch abhängig von der zu bearbeitenden Aufgabe (Interaktion: 'Gruppe' x 'Aufgabe':  $F(2,36)=6.40, p=.006$ ). Während der Anstieg in der Gesamtreaktionszeit von Aufgabe A nach Aufgabe B in beiden Gruppen vergleichbar ist (Kontrast A-B:  $F(1,18)=0.81, p=.379$ ), führt die Einführung einer zusätzlichen Response-Alternative zu einem überproportionalen Anstieg der Gesamtreaktionszeit in der Gruppe der schizophrenen Patienten (Kontrast B-C:  $F(1,18)=8.55, p=.009$ ).

Für die Bewegungslatenzen zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Es findet sich kein Hinweis auf eine generelle Verlangsamung der Patienten. Die Bewegungslatenz verlängert sich vergleichbar in beiden Gruppen über die Aufgaben hinweg ( $F(2,36)=95.03, p<.0001$ ). Ist jedoch eine Reaktionsauswahl gefordert, benötigen die Patienten mehr Zeit als die gesunden Personen, um ihre Perzepte in Aktionen umzusetzen (Kontrast B-C:  $F(1,18)=7.01, p=.016$ ).

Bei der statistischen Analyse der Geschwindigkeit der Bewegung zeigen Patienten eine Tendenz zu langsameren Bewegungen ( $F(1,18)=3.50, p=.078$ ). Auch dieser Haupteffekt läßt sich auf die Notwendigkeit, eine von zwei verschiedenen Reaktionen auszuwählen, zurückführen: Während der Vergleich des Anstieges des Zeitverbrauchs von Aufgabe A nach B keinen Hinweis auf ein unterschiedliches Verhalten der beiden Gruppen liefert (Kontrast A-B:  $F(1,18)=0.14, p=.715$ ), läßt sich beim Vergleich des Zeitanstieges von Aufgabe B nach C zwischen den beiden Gruppen eine signifikante Wechselwirkung der beiden Faktoren 'Gruppe' und 'Aufgabe' nachweisen ( $F(1,18)=5.12, p=.036$ ).

Die Reaktionszeiterlegung (Abb. 3.1.2 rechte Spalte) bestätigt dieses Bild. Signifikante Unterschiede in den paarweisen Vergleichen der nie neuroleptisch medizierten, ersterkrankten Schizophrenen mit ihren gematchten, gesunden Kontrollen treten nur für die Dauer der Response-Choice auf. Die Verlängerung der Gesamtreaktionszeit-Differenz zwischen Aufgabe B und C ( $t=-2.92, p=.009$ ) läßt sich auch hier sowohl in der Bewegungslatenz ( $t=-2.65, p=.017$ ) als auch in der Bewegungszeit ( $t=-2.26, p=.036$ ) zeigen.

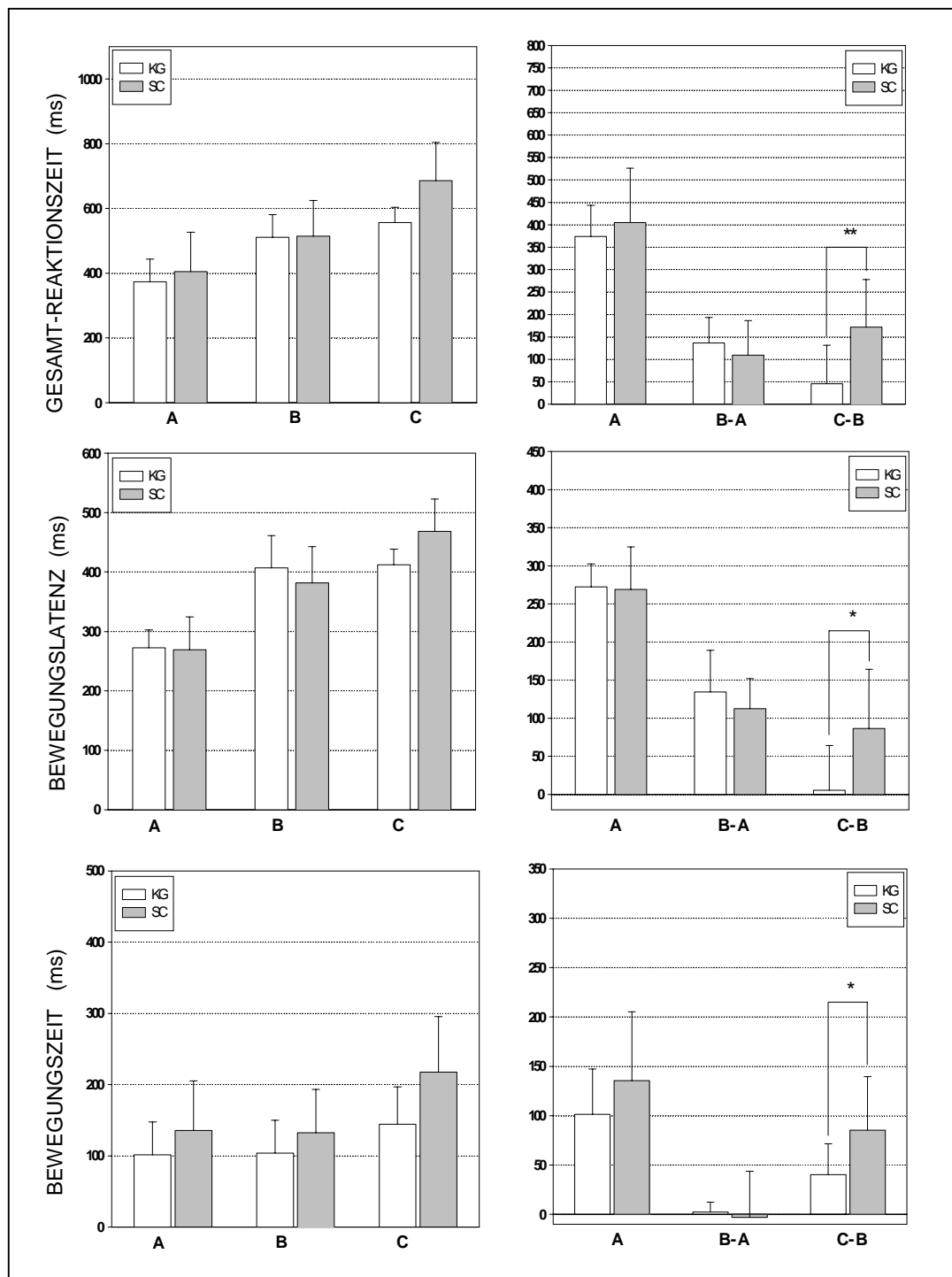


Abb. 3.1.2: Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Reaktionszeitparameter in den drei Aufgaben des Reaktionszeitdekompositionsparadigmas für neuroleptika-naïve, ersterkrankte schizophrene Patienten und ihre gesunden Kontrollen (Stichprobe 1)

Links: Gesamt-Reaktionszeit, Bewegungslatenz und Bewegungszeit für die Einfachreaktionsaufgabe (A), die Diskriminationsreaktionsaufgabe (B) und die Wahlreaktionsaufgabe (C)

Rechts: Gesamtreaktionszeit, Bewegungslatenz und Bewegungszeit für die Einfachreaktionsaufgabe (A), sowie die Differenzen zwischen den Aufgaben B und A (Stimulusdiskriminationsdauer) sowie C und B (Dauer der Responseauswahl)

Tab. 3.1.1: Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung des 2x3 Designs zusammen mit den Kontrasten für die Parameter Gesamt-Reaktionszeit, Bewegungslatenz und Bewegungszeit für neuroleptika-naive, ersterkrankte schizophrene Patienten und ihre gesunden Kontrollen (Stichprobe 1)

	df	F	p	
<b>GESAMTREAKTIONSZEIT</b>				
Diagnose	1, 18	2.29	.147	
Aufgabe	2, 36	78.25	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	2, 36	6.40	.006	**
<b>Kontrast A-B</b>				
Aufgabe	1, 18	66.33	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	1, 18	0.81	.379	
<b>Kontrast B-C</b>				
Aufgabe	1, 18	25.42	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	1, 18	8.55	.009	**
<b>BEWEGUNGSLATENZ</b>				
Diagnose	1, 18	0.33	.569	
Aufgabe	2, 36	95.03	< .001	***
Diagnose x Aufgabe	2, 36	5.49	.013	*
<b>Kontrast A-B</b>				
Aufgabe	1, 18	133.24	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	1, 18	1.03	.324	
<b>Kontrast B-C</b>				
Aufgabe	1, 18	8.95	.008	**
Diagnose x Aufgabe	1, 18	7.01	.016	*
<b>BEWEGUNGSZEIT</b>				
Diagnose	1, 18	3.50	.078	(*)
Aufgabe	2, 36	26.53	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	2, 36	3.02	.074	(*)
<b>Kontrast A-B</b>				
Aufgabe	1, 18	0.02	< .969	
Diagnose x Aufgabe	1, 18	0.14	.715	
<b>Kontrast B-C</b>				
Aufgabe	1, 18	40.27	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	1, 18	5.12	.036	*

### 3.1.3.2 Stichprobe 2: neuroleptisch behandelte, ersterkrankte Patienten

Die Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung sind in Tab. 3.1.2 aufgeführt. Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Reaktionszeitparameter sind in Abb. 3.1.3 graphisch dargestellt.

Die Gesamtreaktionszeit steigt von Aufgabe A nach C in beiden Gruppen an ( $F(2,36)=64.43$ ,  $p<.0001$ ). Ersterkrankte Patienten unter Behandlung mit einem Neuroleptikum benötigen in allen Aufgaben mehr Zeit als ihre gematchten, gesunden Kontrollperso-



nen ( $F(1,18) = 7.03$ ,  $p = .016$ ). Über diese generelle Verlangsamung hinaus, läßt sich keine Beeinträchtigung in Stimulusdiskriminations- und Reponse-Choice-Prozessen nachweisen (Interaktion 'Gruppe' x 'Aufgabe':  $F(2,36) = 0.32$ ,  $p = .725$ ).

Ein unterschiedliches Bild zeigt sich bei der Analyse der Bewegungslatenz. Sie unterscheidet sich zwischen den Aufgaben ( $F(2,36) = 124.06$ ,  $p < .0001$ ), jedoch benötigen die Patienten gegenüber den gesunden Kontrollen nur tendentiell mehr Zeit für die Analyse der Reize ( $F(1,18) = 3.09$ ,  $p = .096$ ). Es ergibt sich kein Hinweis darauf, daß die einzelnen Subprozesse durch das Vorliegen der schizophrenen Erkrankung in unterschiedlicher Weise betroffen sind.

Die Verlangsamung der Gesamtreaktionszeit bei medizierten, ersterkrankten schizophrenen Patienten läßt sich vermutlich primär auf eine Verlangsamung der Bewegungsgeschwindigkeit zurückführen. Das sich für die Bewegungszeit ergebende Muster von Signifikanzen ähnelt dem der Gesamtreaktionszeit. Die Patienten bewegen den Cursor langsamer vom Ruhefeld zu den Reaktionsfeldern als die Kontrollen ( $F(1,18) = 7.74$ ,  $p = .012$ ). Dabei wird kein Einfluß der verschiedenen spezifischen, d.h. in einzelnen Aufgaben selektiv angesprochenen, Subprozesse erkennbar (Interaktion 'Gruppe' x 'Aufgabe':  $F(2,36) = 0.55$ ,  $p = .579$ ).

Die Reaktionszeiterlegung (s. Abb. 3.1.3 rechts) zeigt, daß Stimulusdiskrimination und Response-Choice bei medizierten, ersterkrankten schizophrenen Patienten nicht beeinträchtigt sind. Dagegen zeigt die Einfachreaktionszeit-Aufgabe (A) in allen drei Reaktionszeit-Parametern eine Verlangsamung der medizierten Patienten (Gesamtreaktionszeit:  $t = -3.09$ ,  $p = .009$ , Bewegungslatenz:  $t = -2.67$ ,  $p = .016$ , Bewegungszeit:  $t = -2.71$ ,  $p = .014$ ).

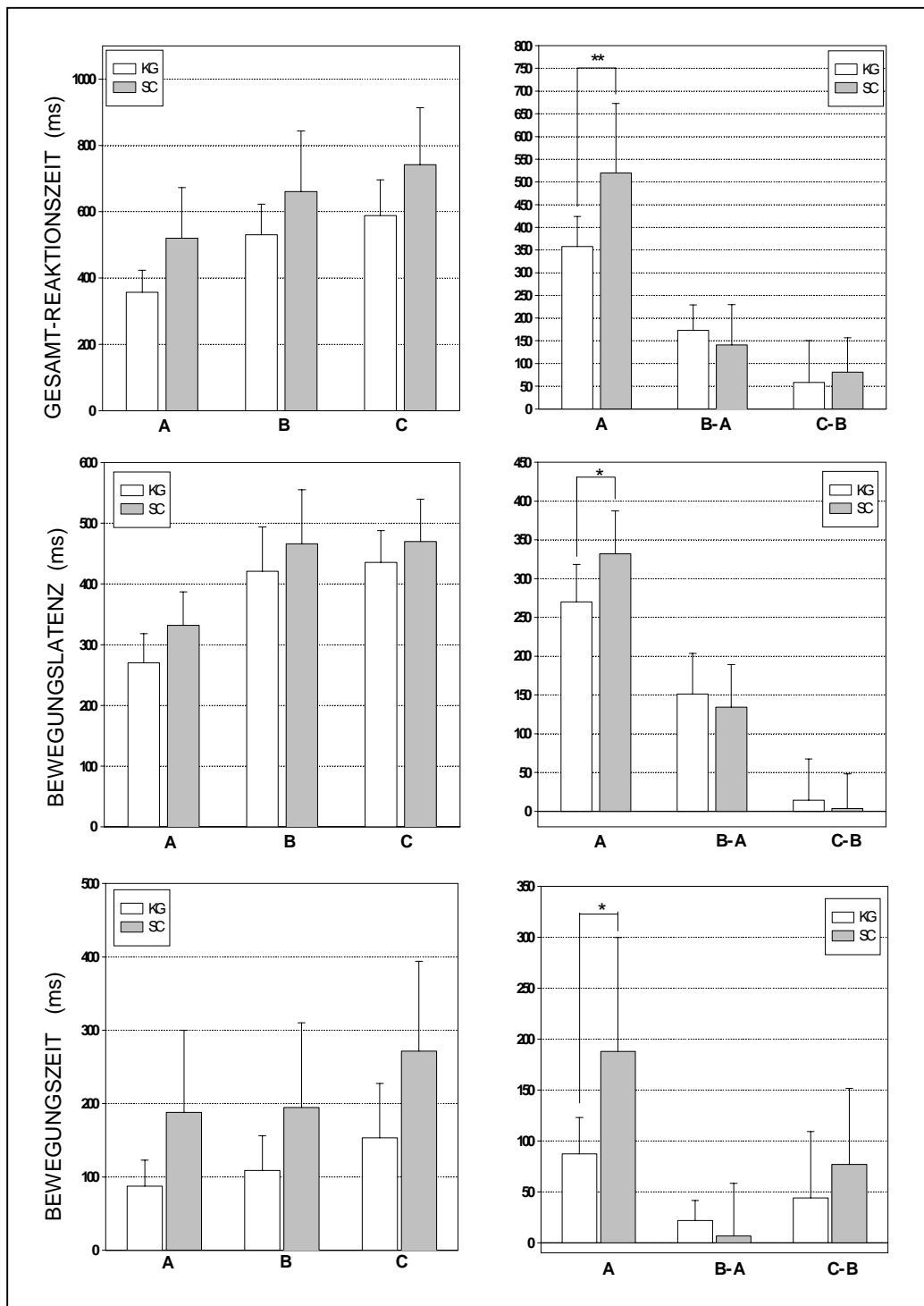


Abb. 3.1.3: Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Reaktionszeitparameter in den drei Aufgaben des Reaktionszeitdekompositionsparadigmas für erkrankte schizophrene Patienten unter neuroleptischer Medikation und ihre gesunden Kontrollen (Stichprobe 2)

Links: Gesamtreaktionszeit, Bewegungslatenz und Bewegungszeit für die Einfachreaktionsaufgabe (A), die Diskriminationsreaktionsaufgabe (B) und die Wahlreaktionsaufgabe (C)

Rechts: Gesamt-Reaktionszeit, Bewegungslatenz und Bewegungszeit für die Einfachreaktionsaufgabe (A), sowie die Differenzen zwischen den Aufgaben B und A (Stimulusdiskriminationsdauer) sowie C und B (Dauer der Responseauswahl)

Tab. 3.1.2: Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung des 2x3 Designs zusammen mit den Kontrasten für die Parameter Gesamt-Reaktionszeit, Bewegungslatenz und Bewegungszeit für ersterkrankte schizophrene Patienten unter neuroleptischer Medikation und ihre gesunden Kontrollen (Stichprobe 2)

	df	F	p	
<b>GESAMT REAKTIONSZEIT</b>				
Diagnose	1, 18	7.03	.016	*
Aufgabe	2, 36	64.43	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	2, 36	0.32	.725	
<b>Kontrast A-B</b>				
Aufgabe	1, 18	88.05	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	1, 18	0.92	.350	
<b>Kontrast B-C</b>				
Aufgabe	1, 18	13.57	.002	**
Diagnose x Aufgabe	1, 18	0.35	.562	
<b>BEWEGUNGSLATENZ</b>				
Diagnose	1, 18	3.09	.096	(*)
Aufgabe	2, 36	124.06	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	2, 36	0.83	.443	
<b>Kontrast A-B</b>				
Aufgabe	1, 18	141.02	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	1, 18	0.51	.486	
<b>Kontrast B-C</b>				
Aufgabe	1, 18	0.66	.425	
Diagnose x Aufgabe	1, 18	0.23	.638	
<b>BEWEGUNGSZEIT</b>				
Diagnose	1, 18	7.74	.012	*
Aufgabe	2, 36	12.98	< .001	***
Diagnose x Aufgabe	2, 36	0.55	.579	
<b>Kontrast A-B</b>				
Aufgabe	1, 18	2.62	.122	
Diagnose x Aufgabe	1, 18	0.73	.403	
<b>Kontrast B-C</b>				
Aufgabe	1, 18	27.61	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	1, 18	1.09	.309	

### 3.1.3.3 Stichprobe 3: neuroleptisch behandelte, chronische Patienten

Tab. 3.1.3 führt die Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung auf. Abb. 3.1.4 stellt Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Reaktionszeit-Parameter graphisch dar.

Die Gesamtreaktionszeit nimmt mit der Anzahl der für die Lösung der verschiedenen Aufgaben des Paradigmas benötigten Subprozesse zu ( $F(2,36)= 79.44$ ,  $p<.0001$ ). Chronisch erkrankte Patienten benötigen mehr Zeit als ihre gesunden Kontrollen

( $F(1,18) = 15.44$ ,  $p < .001$ ). Dabei wird eine Tendenz erkennbar, daß diese Verlangsamung überproportional ist, wenn der Response-Choice-Prozeß zur Aufgabenlösung benötigt wird (Interaktion 'Gruppe' x 'Aufgabe':  $F(1,18) = 2.81$ ,  $p = .075$ , Kontrast: B - C: Interaktion  $F(1,18) = 6.30$ ,  $p = .021$ ).

Die Interaktion zwischen den beiden Faktoren 'Gruppenzugehörigkeit' und 'Aufgabe' erreicht für die Bewegungslatenz keine statistische Signifikanz. Für diesen Reaktionszeitparameter läßt sich lediglich ein Haupteffekt des Faktors 'Aufgabe' nachweisen ( $F(2,36) = 77.76$ ,  $p < .0001$ ), sowie die Tendenz zu einem Einfluß des Faktors 'Gruppe' ( $F(1,18) = 3.59$ ,  $p = .074$ ).

Im Gegensatz zur Bewegungslatenz ist die Bewegungszeit bei Patienten speziell dann verlängert, wenn der Response-Choice-Prozeß für die Aufgabenlösung notwendig ist (Interaktion 'Gruppe' x 'Aufgabe':  $F(2,36) = 3.88$ ,  $p = .034$ , Kontrast B-C:  $F(1,18) = 5.09$ ,  $p = .037$ ). Es läßt sich keine generelle Verlangsamung der Bewegungen für die Gruppe der Patienten zeigen ( $F(1,18) = 24.88$ ,  $p < .0001$ ).

Eine Reaktionszeiterlegung bestätigt die Ergebnisse der ANOVA (s. Abb. 3.1.4 rechts). Chronisch erkrankte, neuroleptisch meditierte Patienten benötigen in allen drei Reaktionszeit-Parametern mehr Zeit als ihre gesunden Kontrollprobanden bei der Bearbeitung einer Einfachreaktionsaufgabe (Gesamtreaktionszeit:  $t = -3.73$ ,  $p = .003$ , Bewegungslatenz:  $t = -2.30$ ,  $p = .034$ , Bewegungszeit:  $t = -4.51$ ,  $p = .001$ ). Während die Stimulusdiskrimination nicht beeinträchtigt ist, benötigt die Response-Choice bei den Patienten mehr Zeit (Gesamtreaktionszeit:  $t = -2.51$ ,  $p = .030$ ). Diese Beeinträchtigung hat jedoch keine Auswirkungen auf die Bewegungslatenz ( $t = -1.44$ ,  $p = .167$ ), sondern beeinflusst spezifisch die Zeit, die für die Bewegung des Cursors von einem Ruhefeld zu einem Zielfeld benötigt wird ( $t = -2.26$ ,  $p = .037$ ).

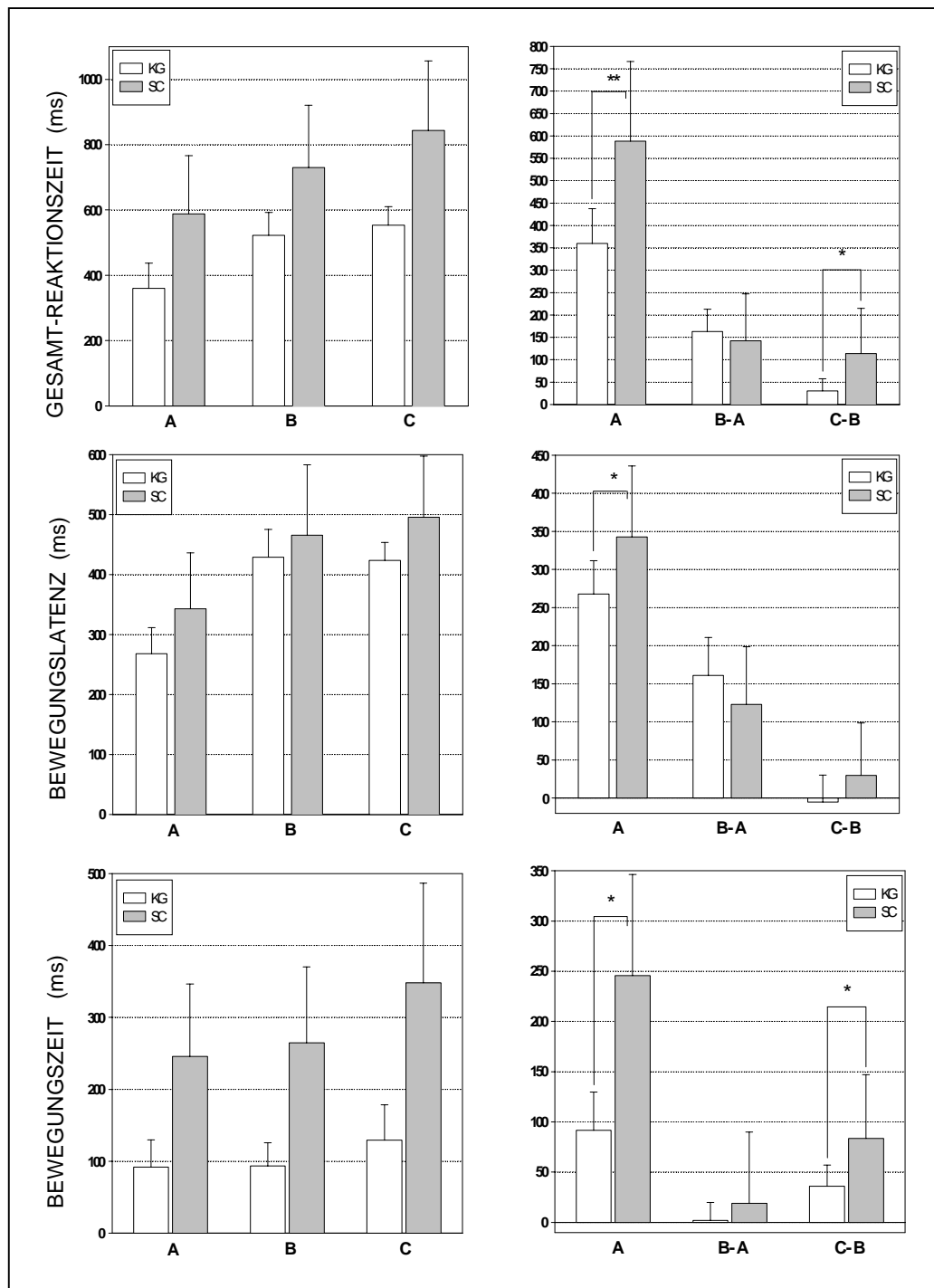


Abb. 3.1.4: Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Reaktionszeitparameter in den drei Aufgaben des Reaktionszeitdekompositionsparadigmas für chronisch erkrankte, neuroleptisch medizierte schizophrene Patienten und ihre gesunden Kontrollen (Stichprobe 3)

Links: Gesamtreaktionszeit, Bewegungsklatenz und Bewegungszeit für die Einfachreaktionsaufgabe (A), die Diskriminationsreaktionsaufgabe (B) und die Wahlreaktionsaufgabe (C)

Rechts: Gesamt-Reaktionszeit, Bewegungsklatenz und Bewegungszeit für die Einfach-Reaktionsaufgabe (A), sowie die Differenzen zwischen den Aufgaben B und A (Stimulusdiskriminationsdauer) sowie C und B (Dauer der Responseauswahl)

Tab. 3.1.3: Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung des 2x3 Designs zusammen mit den Kontrasten für die Parameter Gesamt-Reaktionszeit, Bewegungs-latenz und Bewegungszeit für chronisch erkrankte, neuroleptisch behandelte schizophrene Patienten und ihre gesunden Kontrollen (Stichprobe 3)

	df	F	p	
<b>GESAMT REAKTIONSZEIT</b>				
Diagnose	1, 18	15.44	< .001	
Aufgabe	2, 36	79.44	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	2, 36	2.81	.075	(*)
<b>Kontrast A-B</b>				
Aufgabe	1, 18	68.77	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	1, 18	0.32	.576	
<b>Kontrast B-C</b>				
Aufgabe	1, 18	18.97	< .001	***
Diagnose x Aufgabe	1, 18	6.30	.021	*
<b>BEWEGUNGSLATENZ</b>				
Diagnose	1, 18	3.59	.074	(*)
Aufgabe	2, 36	77.76	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	2, 36	1.19	.315	
<b>Kontrast A-B</b>				
Aufgabe	1, 18	98.25	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	1, 18	1.77	.200	
<b>Kontrast B-C</b>				
Aufgabe	1, 18	1.01	.330	
Diagnose x Aufgabe	1, 18	2.07	.166	
<b>BEWEGUNGSZEIT</b>				
Diagnose	1, 18	24.88	< .0001	***
Aufgabe	2, 36	19.72	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	2, 36	3.88	.034	*
<b>Kontrast A-B</b>				
Aufgabe	1, 18	0.82	.375	
Diagnose x Aufgabe	1, 18	0.55	.466	
<b>Kontrast B-C</b>				
Aufgabe	1, 18	31.97	< .0001	***
Diagnose x Aufgabe	1, 18	5.09	.037	*

### 3.1.4 Diskussion

Ziel von Experiment 1 war es zu zeigen, daß durch Verwendung eines einfachen Reaktionszeiterlegungsparadigmas die Isolation von gestörten Teilfunktionen bei schizophrenen Patienten möglich ist. Weiter sollte nachgewiesen werden, daß spezifische Muster von beeinträchtigten Teilfunktionen in unterschiedlichen Phasen der schizophrenen Erkrankung vorliegen.

Es wurden drei Gruppen schizophrener Patienten mit drei Stichproben individuell parallelierter, gesunder Kontrollprobanden verglichen.

Bezüglich des Timings ihrer Informationsverarbeitung ergab sich eine bemerkenswerte Ähnlichkeit bei all diesen gesunden Personen. So ist dann, wenn Stimulusdiskriminationsprozesse nötig sind, die Bewegungsklatenz, aber nicht die Bewegungszeit, verlängert. Wenn die Probanden zwischen Reaktionsalternativen zu wählen haben, wird die Geschwindigkeit der Bewegung beeinflusst. Unbeeinflusst bleibt dagegen die Bewegungsklatenz. Diesen Befund kann man möglicherweise als einen Hinweis auf einen sogenannten direkten, 'fest verdrahteten' (hard-wired) Response-Set werten (Broadbent & Gregory 1962). Jedem sensorischen Schema (Arbib 1989) ist ein motorisches Schema fest zugeordnet. Wird eines dieser Schemata aktiviert, ist auch das andere koaktiviert. Inkompatibel mit dieser Interpretation ist jedoch, daß die Bewegungszeit bei gesunden Personen verlängert ist, wenn eine Auswahl von Reaktionen notwendig ist. Daher erscheint es plausibler anzunehmen, daß im Normalfall über ein Bewegungsziel entschieden wird, nachdem die Bewegung schon initiiert, oder genauer, nachdem der Vollzug der gemeinsamen Teile einer Bewegungsklasse schon begonnen wurde. Diese Strategie, die den Vorteil extrem schneller Reaktionen mit sich bringt, setzt allerdings voraus, daß die Reliabilität von und das Vertrauen in die Korrektheit und die Präzision der Wahrnehmungsprozesse hoch ist. Außerdem ist die Fähigkeit zur schnellen Modifikation schon gestarteter Bewegungen notwendig.

Das Ergebnis der Zerlegung der Reaktionszeiten in den gesunden Gruppen ist ein deutlicher Hinweis darauf, daß sich die einzelnen Subfunktionen der Informationsverarbeitung zeitlich überlappen, und ein rein seriell-stufiges Modell wahrscheinlich inadäquat ist (Massaro 1990, McClelland 1979, Miller 1988). Jedoch kann der Reaktionszeitdekompositions-Ansatz durch die einfache Aufteilung der Reaktionszeit in Zeit für die Reizanalyse (Bewegungsklatenz) und Zeit für die Durchführung der Bewegung (Bewegungszeit) so ergänzt werden, daß auch Abweichungen von einer streng seriellen Anordnung von Teilprozessen erkennbar werden.

Wie in den gesunden Kontrollgruppen steigen bei Neuroleptika-naiven, ersterkrankten schizophrenen Patienten die Gesamtreaktionszeiten, wenn die präsentierten Aufgaben eine Entscheidung zwischen verschiedenen Reaktionsalternativen notwendig machen. Jedoch benötigen diese Patienten im Gegensatz zu gesunden Personen mehr Zeit in beiden Teilen der Reaktionszeit. Sowohl die Zeit bis zum Start der Bewegung als auch die Dauer der Bewegung sind verlängert. So kann man annehmen, daß die Patienten in dem vorliegenden Wahlreaktions-Paradigma schon vor Bewegungs-Onset definieren, in welches Bewegungsziel das vorliegende Perzept zu übersetzen ist. Im Gegen-

satz dazu beginnen gesunde Personen erst mit der Bewegung und legen dann Bewegungstyp und Zielparameter fest.

Zusätzlich zu dieser offensichtlichen Serialisierung scheinen die vor Bewegungsbeginn stattfindenden Selektionsprozesse nicht abgeschlossen zu sein, da mehrfache Response-Alternativen auch während der Bewegung zu deren Verlangsamung führen. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, daß während der Ausführung der Bewegung zusätzliche Kontrollprozesse ablaufen, die die Angemessenheit der Übersetzung des Perzepts in die ausgewählte Aktion überprüfen. Die Ursache für diese zeitaufwendigen Kontrollschleifen könnte darin liegen, daß die Patienten der Zuverlässigkeit ihrer Wahrnehmungen nicht trauen. In diesem Falle sollten die Reaktionszeiten auch dann verlängert sein, wenn eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Stimuli notwendig ist, aber keine Reaktionsalternativen gegeben sind. Wie jedoch die Ergebnisse der Diskriminationsreaktionsaufgabe (Aufgabe B) ergab, sind die Fähigkeiten der Neuroleptika-naiven, ersterkrankten Patienten in der Differenzierung unterschiedlicher Reizmuster, genauso wie ihre Leistung in Einfachreaktionsaufgaben, nicht beeinträchtigt.

Daher erscheint die Schlußfolgerung gerechtfertigt, daß bei einer beginnenden Schizophrenie die Input-Prozesse der Informationsverarbeitung (sensorische Aufnahme und Weiterleitung, Merkmalsextraktion und Reizdiskrimination) nicht beeinflußt sind. Auch ist es wahrscheinlich nicht die Fähigkeit stabile und zuverlässige Perzepte zu generieren, die für das Perzept-Aktion-Übersetzungs-Problem verantwortlich ist. Auf der anderen Seite kann man das Ergebnis in der Einfachreaktion so deuten, daß auch die Fähigkeit zur Programmierung und Durchführung einfacher motorischer Akte nicht beeinträchtigt ist. Daraus ergibt sich, daß die Störung bei dieser Patientengruppe selektiv das Verbinden richtig erkannter Wahrnehmungsinhalte mit im Prinzip adäquat verfügbaren motorischen Reaktionen betrifft. Von Problemen an dieser Stelle im Ablauf von Informationsverarbeitungsprozessen kann man annehmen, daß sie erheblichen Einfluß auf das 'Funktionieren' des Patienten im alltäglichen Leben haben. Da dieses im allgemeinen die Entscheidung zwischen einer Vielzahl von unterschiedlichen Verhaltensmöglichkeiten erfordert, würden fehlerhafte oder auch nur verlangsamte Perception-Aktion-Translations-Prozesse den Patienten in zahlreichen Situationen erheblich behindern. Dabei sind nicht nur motorische Akte betroffen, sondern auch der Bereich des Sprachverhaltens. Gerade hier sind adäquate und schnelle Übersetzungen externer und interner Wahrnehmungen in sprachliche Äußerungen von zentraler Bedeutung. Eine Verlangsamung und/oder De-Automatisierung dieser Prozesse



könnte sehr gut die erheblichen Kommunikationsprobleme, die bei schizophrenen Patienten beobachtet werden (Frith 1992), erklären.

Wenn ersterkrankte schizophrene Patienten neuroleptisch behandelt werden, ändert sich das Muster des Zeitverbrauches in dem hier verwendeten Reaktionszeiterleugungsparadigma beträchtlich. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ergeben sich keinerlei Hinweise auf eine Störung der Perzeptions-Aktions-Übersetzung. Statt dessen ist die Bearbeitung von Einfachreaktionsaufgaben beeinträchtigt. Da auch in der behandelten Gruppe der Zeitverbrauch der Reizdiskriminations-Subprozesse (RT: Diskriminationsreaktion – Einfachreaktion) im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verlängert ist, kann man annehmen, daß die Beeinträchtigung in der Einfachreaktion nicht auf Reizaufnahme-Prozesse, sondern auf Probleme in der Initiierung und Durchführung von Bewegungen zurückzuführen sind. Da die motorischen Teilprozesse der Einfachreaktionsaufgabe auch bei den beiden anderen Aufgabentypen beansprucht werden, führt ihre Beeinträchtigung auch dort zu einer Verlängerung der Reaktionszeiten und ihrer Teilstrecken.

Eine ähnliche Verlangsamung in vermutlich motorischen Prozessen konnte bei chronisch erkrankten schizophrenen Patienten unter neuroleptischer Behandlung in Einfachreaktionsaufgaben beobachtet werden. Bei dieser Patientengruppe werden allerdings zusätzlich Defizite bei der Perzeptions-Aktions-Übersetzung erkennbar. Zwar ist die Bewegungslatenz dieser Patienten – hier ähneln sie in ihrem Verhalten den gesunden Personen – nicht betroffen, jedoch führt die Notwendigkeit der Selektion einer von mehreren möglichen Reaktionsalternativen zu einer Verlängerung der Bewegungsdauer. Im Gegensatz zu den unbehandelten ersterkrankten Patienten ist die Informationsverarbeitung bei den behandelten, chronisch Erkrankten nicht im gleichen Ausmaß serialisiert. Jedoch wird die Störung der response-choice Prozesse, die bei den Ersterkrankten durch die Therapie positiv beeinflusst war, nicht mehr ausreichend reduziert.

Zusammenfassend kann man sagen, daß eine neuroleptische Behandlung in den hier verwendeten Untersuchungsansätzen zu einer Verlangsamung motorischer Prozesse führt. Dies ist wahrscheinlich auf die bekannten extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen der meisten antipsychotisch wirksamen Substanzen zurückzuführen. Ob durch den Einsatz der neuen atypischen Neuroleptika, die weniger am D<sub>2</sub>-Rezeptor und eher im serotonergen System ansetzen und damit weniger häufig Störungen der Motorik als

Nebenwirkungen verursachen, eine Verringerung des Einflusses der antipsychotischen Behandlung auf die Einfachreaktionszeit verzeichnet werden kann, sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Falls dies der Fall ist, könnte dies als Bestätigung der Vermutung gewertet werden, daß es vornehmlich motorische Teilprozesse der Informationsverarbeitung sind, die bei behandelten Patienten zu einer Verlängerung der Einfach-Reaktionszeit führen.

Der wesentliche Effekt der schizophrenen Erkrankung in dem hier verwendeten Reaktionszeiterlegungsparadigma war eine Störung der Übersetzung von korrekt vorliegenden Perzeptionen in Aktionen. Diese Störung tritt im Krankheitsverlauf frühzeitig in Erscheinung, ist durch antipsychotisch wirksame Substanzen zunächst beeinflussbar, aber ist doch bei chronisch erkrankten Patienten trotz neuroleptischer Behandlung wieder nachweisbar.

Man kann daher annehmen, daß Störungen der Perzept-Aktion-Translation ein zentrales Merkmal schizophrener Erkrankungen darstellen. Sie beeinflussen wahrscheinlich massiv die Fähigkeit von Patienten, adäquat auf die alltäglichen Anforderungen der Umwelt zu reagieren.

Einer der ersten Autoren, der die Bedeutung von Handlungen und deren Verbindung zu Sprache und Kommunikation im Bereich der Schizophrenie erkannte, war C.D. Frith (1992). Er versteht Defizite in der Initiierung, Wahrnehmung und Kontrolle von Handlungen als eine der letztlichen Ursachen für die Entstehung der schizophrenen Symptomatik. Die biologische Basis der gestörten Handlungsfunktionen sieht Frith in Fehlfunktionen fronto-striataler Netzwerke (Pantelis & Brewer 1997). Ein hier zu lokalisierender zentraler Monitor kontrolliert über die Verarbeitung von Reafferenz-Kopien (Holst & Mittelstaedt 1950) bzw. 'corollary discharges' (Frith 1987) gerade ausgewählte und bereits begonnene Handlungen und balanciert zwischen aktuellen Anforderungen der Umwelt ('stimulus driven') und selbst definierten Zielen (willed intentions). In Störungen dieses Monitors sieht Frith (1987, 1992) die Ursache für die Entstehung der Positivsymptomatik.

Es ist möglich, daß die in der vorliegenden Untersuchung aufgedeckten Probleme der Übersetzung von Wahrnehmungen in Handlungen und die Defizite des Frith'schen Monitors auf derselben Basis beruhen.

So ist eine der Hauptaufgaben des Monitors nach Frith eine Überwachung von Reafferenzkopien gerade ablaufender Handlungen. Mentale Repräsentationen des aktuellen Zustandes der Umwelt und des darin ablaufenden selbstverursachten Geschehens (Reafferenzkopie) müssen mit mentalen Repräsentationen zu erreichenden Ziels und

des idealen Weges zur Erreichung dieses Zieles, i.e. des Handlungsplans oder des Handlungsschemas, abgeglichen werden. Dies bedeutet, daß Handlungsschemata dem zentralen Monitor verfügbar sein müssen, eine Voraussetzung die Frith nicht explizit erwähnt. Die Auswahl zwischen diesen Handlungsmöglichkeiten ist es aber gerade, wie die vorliegende Untersuchung zeigte, was beim Vorliegen einer schizophrenen Erkrankung gestört ist. Dabei ist es denkbar, daß diese Selektionsstörung auf eine reduzierte Verfügbarkeit mentaler Repräsentationen potentiell möglicher Aktionen, die bei der Selektion geprüft werden, zurückzuführen ist. Während in Aufgaben, in denen nur eine Reaktionsmöglichkeit existiert (z.B. eine Einfachreaktionsaufgabe oder die Diskriminationsaufgabe der Reaktionszeiterlegung) auf der Basis einer einmal aktualisierten und (im Arbeitsgedächtnis) zwischengespeicherten mentalen Repräsentation der Response ablaufen können, beruhen alle Wahlreaktionssituationen auf der schnellen Prüfung der einzelnen Reaktionsmöglichkeiten und damit auf ihrer Verfügbarkeit für diese (mentale) Prüfung.

Ein einfacher erster Schritt die Hypothese zu prüfen, daß die Basis der Percept-Action-Translation-Störung – und auch der Störung des Monitors von Frith – auf eine Störung der Verfügbarkeit unterschiedlicher Handlungsschemata zurückzuführen ist, wäre, experimentell die Zahl von Reaktionsmöglichkeiten zu variieren. Das Defizit sollte sich mit deren Zunahme verstärken. Alternativ könnte die skizzierte Hypothese auch durch die Manipulation der Reiz-Reaktions-Kompatibilität (Massaro 1990), etwa durch Varianten der Stroop-Aufgabe, getestet werden. Wichtig ist aber, dabei geeignete Kontrollaufgaben zu entwickeln, die es erlauben die Selektivität gestörter Funktionen zu zeigen (Goldberg & Gold 1995).

In bezug auf das hier verwendete Reaktionszeiterlegungsparadigma kann man sagen, daß eine Isolierung gestörter Teilfunktionen der Informationsverarbeitung schizophrener Patienten möglich ist. Es erfüllt im Prinzip die Anforderung, die Chapman & Chapman (1978) in Hinsicht auf die Spezifitätsproblematik definierten. Der Vorteil dieses letztlich auf Donders (1868) zurückgehenden Ansatzes ist, daß er mit allen eindimensionalen Messungen durchgeführt werden kann. Dies betrifft nicht nur einfache Zeitmessungen, sondern auch alle Messungen, die in einer Aufsummierung von Aktivität über die Zeit bestehen. Beispielhaft ist hier die Erfassung der Sauerstoffutilisation von Hirnarealen in PET oder fMRI zu nennen, für deren Auswertung folglich auch Varianten der Subtraktionstechnik eingesetzt werden (z.B. das 'statistical probability mapping', SPM, Friston 1997).

Der Nachteil der Reaktionszeiterlegungsmethode liegt jedoch in ihren Voraussetzungen, d.h. der jeweilige Output ist vollständig durch den aktuellen Input determiniert und die einzelnen Teilprozesse beginnen immer erst dann mit ihrer Arbeit, wenn das Resultat der jeweils vorhergehenden Teilprozesse vollständig vorliegt. Wie schon die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, muß man bereits das Postulat einer rein seriellen Verarbeitung in Zweifel ziehen.

Die Determination des Verarbeitungsergebnisses allein durch den Input steht in direktem Widerspruch zu der hier vorgeschlagenen Definition von Kognition als Verarbeitung (Verknüpfung) mehrerer (interner und externer) Informationsquellen als Basis von Handlungen. Daß diese Voraussetzung so nicht haltbar ist, zeigte aber bereits die Diskussion der Grundlage gestörter Responseselektionsprozesse, die eigentlich nur auf der Basis mentaler Repräsentationen von potentiell möglichen Handlungsalternativen ablaufen können. Man kann sich daher fragen, ob durch zusätzliche Annahmen, wie beispielsweise die von schleifenförmigen Wiederholungen einer Informationsverarbeitungssequenz, das Reaktionszeiterlegungsmodell auf die Analyse komplexerer kognitiver Prozesse übertragbar ist.

### 3.2 Experiment 2: Labyrinthaufgaben

#### 3.2.1 Einleitung

Das Ergebnis der Reaktionszeiterlegung von Experiment 1 auf der Basis der Annahme unabhängiger Teilprozesse ergab eine selektive Störung der Responseauswahl bei schizophrenen Patienten. Diese verbessert sich nach neuroleptischer Behandlung, jedoch zu dem Preis, daß sich in der Einfachreaktion und damit in allen drei Aufgabentypen eine Verlangsamung zeigt, welche wahrscheinlich auf neuroleptisch induzierte Störungen der motorischen Vorbereitung und Exekution zurückführen läßt.

Hauptkennzeichen von Responseselektionsprozessen ist, daß sie in einer Verknüpfung des aktuellen Reizereignisses mit den mentalen Repräsentationen potentiell möglicher Reaktionen bestehen. Diese Verknüpfung ist auch notwendig, wenn aufgrund extremer Übung das Verhalten auf der Basis vorbereitender Bahnung, also hochautomatisiert, abläuft. Insofern trifft die Responseselektion oder Perzept-Aktions-Übersetzung die in 2.1 formulierte Definition eines kognitiven Prozesses als wissensbasierte Informationsverarbeitung.

Man kann daher auf der Basis des Ergebnisses von Experiment 1 annehmen, daß die Verarbeitung schizophrener Patienten dann gestört ist, wenn verschiedene Quellen der Information kombiniert werden müssen, um die nächste verlangte Handlung auszuwählen und durchzuführen. Die Informationen aus der Außenwelt werden, da sich keine Hinweise auf Störungen der Reizdiskrimination ergaben, vermutlich korrekt aufgenommen und identifiziert, obwohl letzteres, wie man seit Neisser (1967, „Wahrnehmung ist Analyse durch Synthese“) weiß, wahrscheinlich auch mentale Repräsentationen in Anspruch nimmt. Zusätzlich zeigte sich in Experiment 1 in der Einfach- und Diskriminationsreaktion, daß die Patienten in der Lage sind, das geforderte motorische Verhalten korrekt auszuüben. Nach dem Ergebnis von Experiment 1 handelt sich also bei der Störung schizophrener Patienten selektiv um ein Verknüpfungsproblem perzeptiver und motorischer Schemata.

Das beschriebene Problem läßt sich als Teil der von Frith (1987, 1992) postulierten Störung eines zentralen Monitors begreifen, der zusätzlich noch aktuelle Ziele, Pläne und Intentionen des Individuums in die Verknüpfung einbezieht. Er vermittelt so zwischen Umwelthanforderungen („stimulus intention“), aktuellen Zielen („willed intention“) und verbindet beides mit dem gerade ablaufenden Verhalten („corrolary discharge“). Physiologisch soll dieser zentrale Monitor als eine funktionelle Schleife zwischen dem

dorsolateralen Präfrontalkortex, dem vorderen cingulären Kortex, dem supplementär-motorischen Arealen und den Basalganglien implementiert sein.

Auf einer makroskopischen Betrachtungsebene ist der Abgleich zwischen der gerade wahrgenommenen Umweltsituation und dem gerade in dieser Umwelt gezeigten Verhalten gegenüber subjektiven Zielen eine der primären Aufgaben des hypothetischen Monitorssystems von Frith. Er überprüft, ob eine Annäherung an einen global definierten Sollzustand, z.B. das Erreichen eines Zieles im Raum, durch die letzten Aktionen erreicht wurde und modifiziert gegebenenfalls den Handlungsplan. Dieses Konzept setzt einen Buffer oder ein working memory zur Speicherung der angestrebten Sollzustände und geplanter Zwischenschritte voraus.

Jeder einzelne motorische Akt kann folglich als das Endprodukt einer Kette von Informationsverarbeitungs- oder kognitiven Teilprozessen angesehen werden. Diese Ketten werden schleifenförmig wiederholt beansprucht, und die Schleifen werden beendet, wenn eine definierte Endbedingung erreicht ist („test-operate-test-exit“, TOTE-Einheit, Miller, Galanter & Pribram 1960). Ohne unbedingt zu implizieren, daß diese Prozesse bewußt (kontrolliert, Sternberg 1996) ablaufen, kann man annehmen, daß die notwendigen Vergleiche und Entscheidungen eine Aufgabe des Response-Choice-Subprozesses sind. In extremer Vereinfachung stellt Abb. 3.2.1 die Überlegungen graphisch dar.

Eine potentielle Möglichkeit, die formulierten Annahmen experimentell zu überprüfen, könnte in der Darbietung von Labyrinthaufgaben liegen. In der klinischen Neuropsychologie werden Labyrinthaufgaben (Milner 1965, Canavan 1983, Karnath et al. 1991, Daum et al. 1991) und psychometrische Labyrinthtests (Porteus et al. 1944, 1965) häufig zur Einschätzung der Folgen frontaler und temporaler Läsionen eingesetzt. Auch in der Schizophrenieforschung verwendeten Gallhofer und Mitarbeiter (Gallhofer et al. 1996a, b, 1997, 1999) Labyrinthaufgaben. Sie konnten zeigen, daß schizophrene Patienten zur Lösung von Labyrinthen längere Wege gingen und mehr Zeit brauchten als gesunde Personen. Die Lösungen subchronisch und chronisch erkrankter Patienten unterscheiden sich. Dabei sind die Leistungseinbußen bei letzteren wesentlich ausgeprägter.

Im Vergleich unbehandelter Schizophrener mit Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung konventionelle oder atypische Neuroleptika erhielten, ergab sich, daß die Labyrinthlösungsfähigkeiten am besten unter medikationsfreien Bedingungen, am wenigsten unter Behandlung mit konventionellen Substanzen erhalten waren. Besonders extrem war dieser Effekt bezüglich des laut Instruktion zu vermeidenden Berüh-

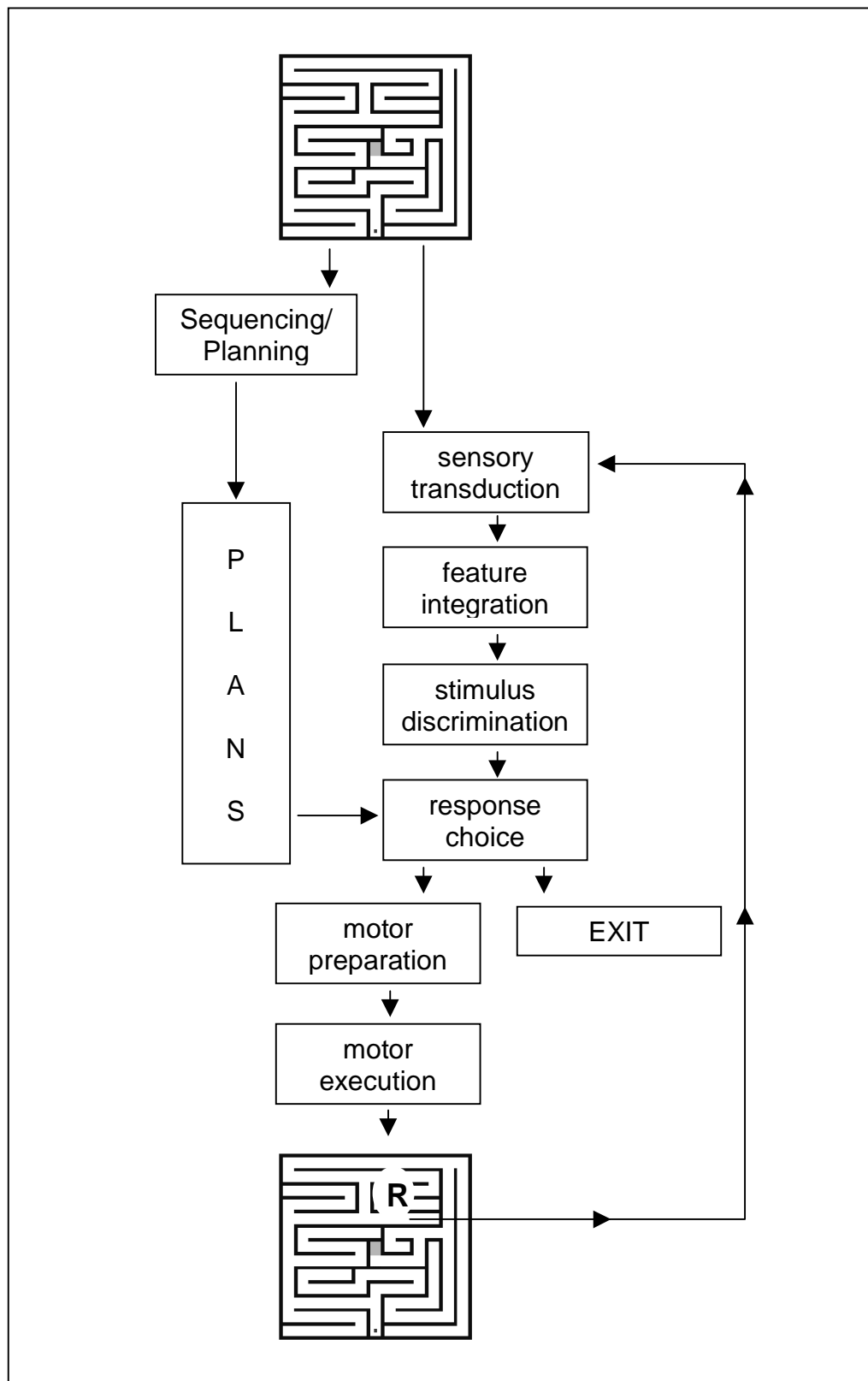


Abb. 3.2.1: Modell der Labyrinthlösung

rens der Wände und im Ausmaß des als irregulär definierten Verhaltens – Betreten von Sackgassen und Rückwärtsbewegungen zum Startpunkt hin. Im Kontrast dazu war die Leistungsfähigkeit von schizophrenen Patienten, die mit atypischen Substanzen wie Clozapin oder Risperidon behandelt wurden, kaum zu unterscheiden von der unbehandelten Patienten und übertraf in einzelnen Aspekten deren Niveau.

Mit der Hilfe von Labyrinthaufgaben können sogar diskrete kognitive Effekte der beiden atypischen Substanzen Clozapin und Zotepin differenziert werden (Meyer-Lindenberg et al. 1997).

Bei der Untersuchung psychologisch definierter Faktoren die das Labyrinthlösungsverhalten beeinflussen, fanden Krieger, Lis & Gallhofer (1998), daß die Schwierigkeit der geforderten Bewegungen und die Komplexität der dargebotenen Labyrinth das Verhalten gesunder Personen und chronisch erkrankter schizophrener Patienten gleichermaßen beeinflusste. Jedoch ergab sich bei den Patienten ein überproportionaler Leistungseinbruch, wenn komplexe Labyrinth unter schwierigen Bewegungsbedingungen gelöst werden sollten. Bei gesunden Personen waren die Effekte beider Faktoren additiv. Bei den Patienten wurden zusätzlich signifikante Interaktionen erkennbar. Der Logik von Sternberg's (1969) Methode der additiven Faktoren folgend wurde dies als Hinweis auf einen dritten involvierten Faktor verstanden. Da dieser selektiv das Verhalten der schizophrenen Patienten betraf, wurde dies als Hinweis auf ein gestörtes kontrollierendes, Aufmerksamkeitsressourcen allozierendes ‚supervisory system‘ (Norman & Shallice 1986) interpretiert.

In dem zweiten Experiment der vorliegenden Arbeit wird dieselbe Versuchsanordnung wie in der Arbeit von Krieger, Lis und Gallhofer (1998, s. Abb. 3.2.2) verwendet. Drei Typen labyrinthartiger Stimuli werden präsentiert. Die Probanden werden gebeten, einen Weg von einer Start- zu einer Zielregion zu finden und einen Cursor entsprechend ohne Wandberührungen (Akkuratheitsinstruktion) über diesen Weg zu bewegen. In den Reizen vom Typ A ist ein Weg vor einem einförmig kolorierten Hintergrund zu sehen. Diskriminationsprozesse, d.h. die Identifikation des Weges, sind einfach. Reiztyp B besteht aus exakt derselben Route, jedoch ist der Hintergrund labyrinthartig. Die Anforderungen an die Reizdiskrimination sind höher, aber die Responseselektion ist einfach, und entspricht der in den Stimuli von Typ A, da in beiden Labyrinthtypen keine Verzweigungen Entscheidungen zwischen unterschiedlichen Reaktionsalternativen notwendig machen. In den echten Labyrinthen von Reiztyp C sind Sackgassen eingeführt. Probanden müssen nun entscheiden, welches die richtige Route ist, Dies führt vermutlich zu einer erhöhten Beanspruchung von Response-Choice Prozessen.



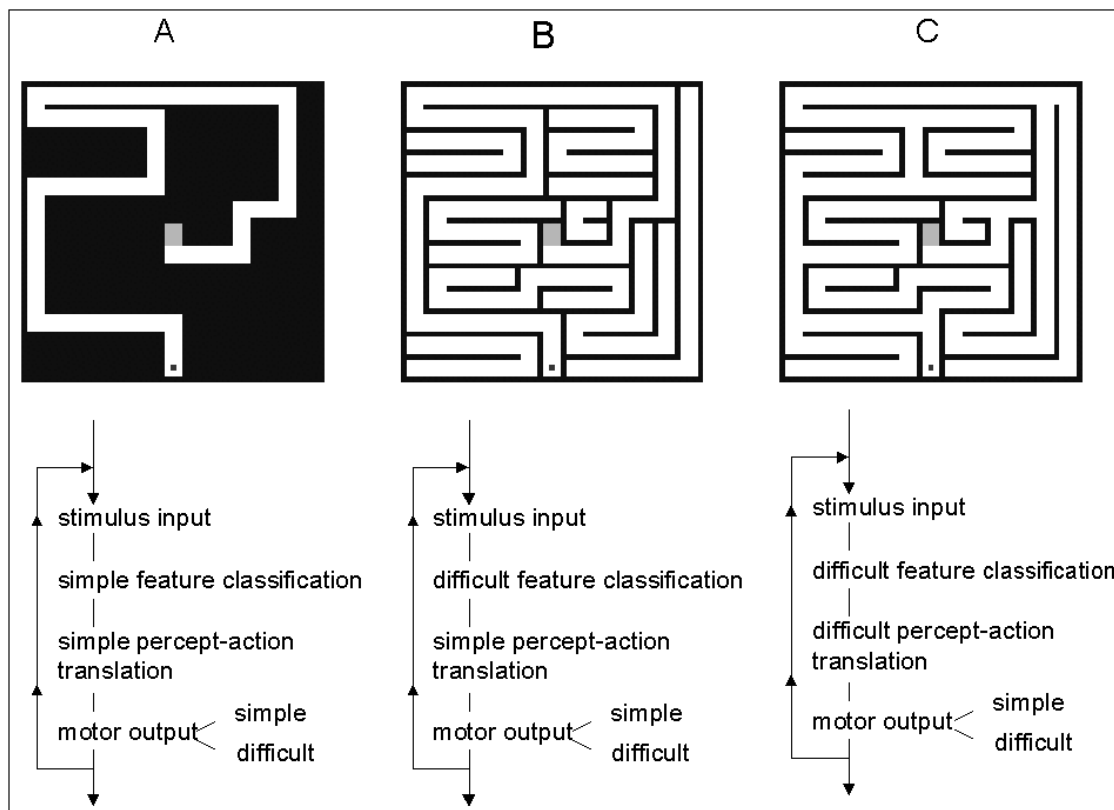


Abb. 3.2.2: Stimuli des 2x3 Untersuchungsdesign

Die drei Aufgaben sollen mit einem kleinen und einem großen Cursor gelöst werden. Da das Berühren der Wände nicht erlaubt ist, zieht diese Instruktion Aufmerksamkeit auf die Bewegungsdurchführung. Aus der Literatur ist bekannt, daß das Arbeitsgedächtnis (Baddeley 1986) massiv von der Allokierung von Aufmerksamkeitsressourcen abhängig ist („working attention“ Baddeley 1993). Daher ist anzunehmen, daß die erschwerte Bewegungsdurchführung mit Leistungen des Arbeitsgedächtnisse interferiert und die dort gespeicherten mentalen Repräsentationen der Labyrinthumwelt („cognitive maps“, Tolman 1932, Balkenius 1995) stört. Dies sollte in einem Anwachsen der Zahl irregulärer Verhaltensweisen und der Dauer der Labyrinthlösung erkennbar werden.

### 3.2.2 Methode

#### Versuchsablauf

Die Probanden saßen vor einem Computerbildschirm (17", 800x600 Pixel) und lösten die dargebotenen Labyrinth mit Hilfe eines Graphpad (WACOM, Ultrapad III, A3). Bewegungen eines Stiftes auf dem Graphpad wurden durch Cursorbewegungen auf dem Bildschirm rückgemeldet. X- und Y- Positionen des Stiftes und des Cursors wurden mit 200 Hz abgetastet und zur weiteren Analyse gespeichert.

Immer, wenn ein Labyrinthreiz auf dem Bildschirm erschien, sollten die Probanden den Cursor (weißes Quadrat) so schnell wie möglich vom Ausgangspunkt zu einem grün markierten Zielfeld führen. Sie waren instruiert, dabei die Wände des Labyrinthes nicht zu berühren. Immer, wenn Wandberührungen auftraten, wurde für 100 ms ein Piepton (1000 Hz) als Feedback gegeben.

Um sicher zu stellen, daß die Probanden für die Labyrinthbearbeitung bereit waren, begann die Stimulussequenz mit einem Startdisplay. Es forderte die Probanden schriftlich auf, den Cursor zu einer Startposition zu bewegen. Nach Erreichen dieser Position änderte sich das Display und ein Labyrinth wurde eingeblendet. Beginnend an der aktuellen Position bewegten die Probanden den Cursor durch das Labyrinth. Wenn sie das grüne Zielfeld erreichten, wurde das Labyrinth ausgeblendet und ein Bildschirm mit der Bemerkung „Geschafft ! Gleich geht es weiter !“ erschien. Fünf Sekunden später, wurde erneut das Startdisplay präsentiert und signalisierte, daß die nächste Labyrinthaufgabe beginnen konnte. Falls die Probanden eine Pause benötigten, konnten sie hier die Cursorbewegung auf die Startposition verzögern. Dies ermöglichte eine individuelle Anpassung der Untersuchungsgeschwindigkeit an die Fähigkeiten der Probanden.

Bevor die Messungen der eigentlichen Untersuchung begannen, wurde den Probanden Gelegenheit gegeben, die Handhabung des Graphpads zu üben und sich mit Labyrinthaufgaben vertraut zu machen. Es wurden mindestens fünf Labyrinth unterschiedlichen Komplexitätsgrades präsentiert, die jedoch nicht Teil der vorliegenden Auswertung sind.

## Variation der Labyrinthkomplexität und der motorischen Schwierigkeit

Drei verschiedene Stimulustypen wurden eingesetzt um die kognitiven Subprozesse ‚Reizdiskrimination‘ und ‚Response-Choice‘ zu beeinflussen (s. Abb. 3.2.2). Die Anforderungen an sensorische Weiterleitungs- und Musterextraktions-Subprozesse sowie an Bewegungsprogrammierung und –durchführung werden als konstant in allen drei Labyrinthtypen angesehen.

### Stimulus A

Das Display besteht aus einem dunklen Pfad (schwarz, Weite 24 Pixel) vor einem einheitlich hellblauen Hintergrund. Die Unterscheidung von Hintergrund und gangbarer Route ist einfach. Keine alternativen Routen sind möglich. Die Responseauswahl ist einfach.

### Stimulus B

Die Route ist identisch mit der in Stimulus A, aber nun besteht der Hintergrund aus einem labyrinthartigen Muster. Die Unterscheidung zwischen Hintergrund und gangbarer Route ist schwierig, und der Zeitverbrauch sollte höher sein. Keine alternativen Routen sind möglich. Die Responseauswahl ist einfach.

Falls schizophrene Patienten Störungen in Stimulusdiskriminationsprozessen aufweisen, sollte dies im Vergleich zu gesunden Personen zu einem erhöhten Zeitverbrauch führen. Dieser kann durch Differenzbildung der Lösungszeiten zwischen den Labyrinthtypen A und B eingeschätzt werden.

### Stimulus C

Stimulus C präsentiert ein ‚echtes‘ Labyrinth mit Verzweigungen und Sackgassen. Die korrekte Route ist dieselbe wie in Stimuli A und B, aber nun besteht der Hintergrund aus den Sackgassen des Labyrinthes. Der Schwierigkeitsgrad der Unterscheidung zwischen Hintergrund und gangbarer Route ist identisch mit dem in Stimulustyp B. Die Responseselektion jedoch ist schwieriger und sollte mehr Zeit verbrauchen, da alternative Wege an den Eingängen der Sackgassen existieren. Falls schizophrene Patienten Störungen in Responseselektions-Subprozessen aufweisen, sollte dies zu mehr Fehlern - im Sinne einer höheren Zahl von Sackgassenbetretungen (irregulärem Verhalten) und einem tieferen Eindringen in die Sackgassen - sowie zu einem erhöhten Zeitverbrauch führen. Dieser Zeitverbrauch sollte sich durch Differenzbildung der Lösungszeiten bei den Stimulustypen C und B schätzen lassen.

Um die Schwierigkeit der Bewegungen zu manipulieren, wurden die drei Stimuli zweimal gelöst. Dabei wurden Cursor unterschiedlicher Größe (3x3 und 9x9 Pixel) verwendet. Die Instruktion bat darum, Wandberührungen zu vermeiden (Akkuratheitsinstruktion).

Die experimentelle Variable ‚Cursorgröße‘ wurde eingeführt, um die Labyrinthverarbeitung zusätzlich zu beeinflussen. Es wird angenommen, daß die Bewegungen im Labyrinth auf der Basis zuvor geformter mentaler Repräsentationen (‚cognitive maps‘), die im Arbeitsgedächtnis zwischengespeichert sind, durchgeführt werden. Durch Umfokussierung der Aufmerksamkeit auf die Exekution der Bewegungen sollte sich das Arbeitsgedächtnis stören lassen. Falls schizophrene Patienten Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnis aufweisen, sollte sich diese experimentelle Störung bei den Patienten stärker auswirken als bei den gesunden Personen. Dies sollte sich bei komplexen Reizen deutlicher zeigen als bei einfachen (Interaktionshypothese). Die zusätzliche Belastung des Arbeitsgedächtnisses sollte sich im Ausmaß des irregulären Verhaltens (Betreten von Sackgassen und Rückwärtsgehen) und im Zeitverbrauch niederschlagen.

Um Effekte der Stimulussequenz zu minimieren, wurden die Reihenfolge der sechs Labyrinth über die Versuchspersonen balanciert.

Da die Route in allen Reizen identisch ist, ist es denkbar, daß die Probanden sie sofort identifizieren, nachdem sie sie einmal gesehen haben (Figur-Grund-Wahrnehmung, Neisser 1967). Um dies zu vermeiden, wurden die sechs Stimuli gespiegelt und rotiert. Die Zuordnung zwischen den experimentellen Bedingungen und den acht gespiegelten und rotierten Stimulus-Subformen wurde über die Personen balanciert.

### Stichproben

Es wurden zwei Stichproben mit jeweils 25 schizophrenen Patienten untersucht. Alle Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie (DSM IV: 295.3, APA 1994) und waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Behandlung im Zentrum für Psychiatrie, Justus-Liebig-Universität Gießen. Vor Teilnahme an der Untersuchung und nach einer Aufklärung über die Ziele und Methoden der Untersuchung gaben sie freiwillig ihr Einverständnis zur Teilnahme.

Für jeden der schizophrenen Patienten wurde ein gesunder Kontrollproband rekrutiert, der die Match-Kriterien Alter, Geschlecht und Ausbildung erfüllte. Alle schizophrenen

Patienten und gesunden Kontrollpersonen waren rechtshändig (Händigkeits-Fragebogen nach Annett 1967).

Die Kontrollprobanden erhielten für die Teilnahme an der Untersuchung eine Aufwandsentschädigung. Weder bei den Kontrollprobanden, noch bei deren Erstgrad-Angehörigen, ergaben sich Hinweise auf das Vorliegen psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen. Bei keinem der Kontrollprobanden ergaben sich Hinweise auf Alkohol- oder Drogenmißbrauch.

#### Stichprobe 1: Neuroleptika-naive, ersterkrankte schizophrene Patienten

Alle schizophrenen Patienten dieser Stichprobe erlebten zum Zeitpunkt der Untersuchung die erste Episode einer schizophrenen Erkrankung und waren niemals zuvor mit neuroleptischen Substanzen behandelt worden. Für alle Patienten wurde die Diagnose einer schizophrenen Erkrankung durch den weiteren Verlauf der Erkrankung gesichert. Der mittlere Gesamtwert der PANSS liegt bei 79.4 Punkten mit einer Standardabweichung ( $\pm$ ) von 21.6. Dabei zeigten sich als Werte der einzelnen Subskalen für die Positivsymptomatik 20.4 Punkte ( $\pm$  7.4), für die Negativsymptomatik 18.9 Punkte ( $\pm$  8.0) und für die allgemeine Psychopathologie 40.0 Punkte ( $\pm$  10.4).

Das mittlere Alter der Patientenstichprobe (26.7 Jahre,  $\pm$  7.0) war mit dem der gesunden Kontrollgruppe (25.8 Jahre,  $\pm$  7.2) vergleichbar (unabhängiger t-Test, 2-seitig:  $t = .321$ ,  $p = .748$ ).

Beide Gruppen setzten sich aus je 15 Männern und 10 Frauen, respektive 17 Rauchern und 8 Nichtraucher zusammen.

Keiner der 50 Probanden hatte zuvor an einer Untersuchung mit den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Labyrinthaufgaben teilgenommen.

#### Stichprobe 2: neuroleptisch-medizierte, ersterkrankte schizophrene Patienten

Auch in der zweiten Stichprobe erlebten alle Patienten die erste Episode der schizophrenen Erkrankung. Die Diagnose war durch den weiteren Verlauf der Erkrankung gesichert. Im Unterschied zu Stichprobe 1 wurden diese Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung zum ersten Mal – für eine Dauer von 5 Wochen - neuroleptisch behandelt. Dabei wurden 6 Patienten mit Fluphenazin behandelt, 3 mit Haloperidol, 10 mit Risperidon, 4 mit Clozapin, sowie je 1 mit Zotepin und Sertindol.

Im PANSS-Rating ergab sich ein Gesamtwert von 64.5 Punkten ( $\pm 21.8$ ) mit 14.0 Punkten ( $\pm 5.7$ ) für die Subskalen Positivsymptomatik, 16.8 Punkten ( $\pm 5.4$ ) für die Negativsymptomatik und 33.7 Punkten ( $\pm 12.3$ ) für die allgemeine Psychopathologie.

Die beiden Stichproben aus je 17 Männern und 8 Frauen, bzw. 18 Rauchern und 7 Nichtrauchern hatten ein vergleichbares Alter (schizophrene Patienten: 27.5 Jahre  $\pm 7.4$ ; gesunde Kontrollen: 24.6 Jahre,  $\pm 6.5$ ; unabhängiger t-Test, 2-seitig  $t = .648$ ,  $p = .525$ ).

Ungefähr die Hälfte der Patienten hatte bereits zuvor Labyrinthaufgaben bearbeitet. Um Erfahrung mit Labyrinthaufgaben und der Meßanordnung als Alternativerklärungen für beobachtete Effekte auszuschließen, wurde die frühere Teilnahme an Labyrinthuntersuchungen als zusätzliches Matchkriterium eingeführt.

### Abhängige Variablen

Die X-, Y-Koordinaten des Stiftes auf dem Graphpad wurden alle 5 ms registriert. Aus diesen Messungen wurde die Cursorposition auf dem Bildschirm berechnet. Stift und Cursorkoordinaten wurden gespeichert und bildeten die Basis für die abhängigen Variablen ‚Route‘ durch das Labyrinth (Zahl der Pixel vom Start bis zur Zielregion), ‚Time‘ (in Sekunden), die Zeit die benötigt wurde um diese Route zu gehen und ‚Touch‘ (in Sekunden), die Zeit, in der der Cursor in Berührung mit der Wand war.

Diese abhängigen Variablen, die in zahlreichen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe verwendet wurden (Gallhofer et al. 1996a, b, 1997, 1999, Krieger, Lis & Gallhofer 1998), sind hoch interkorreliert und hängen letztlich massiv von der Länge des gegangenen Weges ab. Wünschenswert wäre hier eine Orthogonalisierung dieser Größen, wie sie z.B. mit Methoden der Eigenwertdekomposition (‚singular value decomposition‘, SVD, Press et al. 1992, oder faktorenanalytischen Methoden wie der Hauptkomponentenzerlegung, PCA) erreicht werden kann. Dies ist jedoch nicht möglich, da interindividuell und zwischen den untersuchten Gruppen und experimentellen Bedingungen erhebliche Verteilungsunterschiede auftreten können. So ist ausgeprägtes irreguläres Verhalten in den meisten Versuchsbedingungen bei gesunden Personen eher selten und Schwierigkeiten bei der Lösung der Labyrinth wirken sich eher auf den Zeitverbrauch aus. Bei vielen Patienten ist es ähnlich, jedoch kann auch irreguläres Verhalten in einer Vielzahl von Fällen beobachtet werden. Der Einsatz von auf Korrelationsrechnungen beruhenden Verfahren verbietet sich in dieser Situation. Es wird daher

ein eher auf inhaltlichen Überlegungen basierender ‚meßtechnischer‘ Weg zur Lösung dieses Problems beschritten.

Die Länge des gegangenen Weges ‚Route‘ ist ein Maß für die Qualität der Labyrinthlösung. Da keine alternativen Wege in den Stimulusbedingungen A und B existierten und keine der untersuchten Personen zurück zum Start lief, wird Route nur in den ‚echten‘ Labyrinthen (C) analysiert. Das resultierende Design für die beiden Stichproben ist 2x2 mit Meßwiederholung auf dem zweiten Faktor (‚Diagnose‘ x ‚Cursorgröße‘).

Da die Länge der Route, verglichen mit dem kürzesten möglichen Weg, bei den Kontrollpersonen oft nur geringfügig, bei den schizophrenen Patienten jedoch häufig extrem verlängert ist, sind die Varianzen hier nicht homogen. Zusätzlich sind die Meßwerte nicht normalverteilt. Eine parametrische ANOVA der Daten ist nicht möglich. Daher werden, einer Anregung von Zimmermann (1994) folgend, die ‚Route‘-Meßwerte in Ränge über Gruppen und Bedingungen transformiert. Mit diesen Rängen werden die entsprechenden 2x2 ANOVA durchgeführt.

Bewegungen in Sackgassen hinein und rückwärts in Richtung des Startes werden als irreguläres Verhalten gezählt. Es können Zählraten für das Auftreten irregulären Verhaltens gebildet werden. Übersteigt die Gesamtlänge irregulären Weges mehr als 100 Pixel, kann es als ‚grob irregulär‘ eingestuft werden. Die Zahl von Personen, die grob irreguläres Verhalten zeigten, wurde getrennt für Gruppen und Cursorbedingungen gezählt. Die vorliegende Verteilung in der resultierenden Vierfelder-Tafel wurde mit Hilfe von  $\chi^2$ -Tests auf Überzufälligkeit geprüft.

Die Variable ‚Touch‘ zeigt an, ob die Probanden die Instruktion, die Wände nicht zu berühren, beachten. ‚Touch‘ hängt massiv von der Länge der Route ab, da nur Bewegungen zu Wandberührungen führen können. Um die drei Stimulusbedingungen zu vergleichen, wird daher ‚Touch‘ standardisiert, indem diese Variable durch ‚Route‘ geteilt wird.

Die Effekte der experimentellen Variation werden mit Hilfe von 2x2x2 Varianzanalysen mit Meßwiederholung auf den beiden letzten Faktoren untersucht. Diese ANOVA werden separat für den Vergleich der Stimulustypen A und B, respektive B und C, eingesetzt.

Der Zeitverbrauch für die Aufgabenlösung ist, ähnlich wie im Falle der Wandberührungen, abhängig vom Ausmaß der Cursorbewegungen. Im Kontrast zu ‚Touch, wo Kon-

takte mit den Wänden nur als Bewegungsfolge möglich sind, kann ‚Time‘ auch durch Bewegungspausen verlängert sein. Insofern scheint eine Standardisierung durch Quotientenbildung hier nicht adäquat.

Um Meßwerte zu erhalten, die nicht durch die Dauer der Bewegungen beeinflusst werden, wurde jede der alle 5 ms gespeicherten Bewegungen des Cursors analysiert. Falls dieser seine Position für wenigstens 25 ms nicht änderte, wurde dies als Bewegungspause betrachtet. Man kann annehmen, daß die Summe der Bewegungspausen als eine Schätzgröße für die Verarbeitungszeit verwendet werden kann, die unabhängig von der Länge der Bewegung und deren Geschwindigkeit ist. Sie unterschätzt wahrscheinlich die Gesamtverarbeitungszeit, da die Reize wohl auch während der Bewegungen perzipiert werden. Unter der Zusatzannahme jedoch, daß Bewegungspausen nur dann auftreten, wenn die Unsicherheit der Probanden über den nächsten durchzuführenden Schritt so groß ist, daß intensives, durch Bewegungssteuerung nicht gestörtes Verarbeiten der Reize notwendig wird, erscheint es gerechtfertigt, dieses Maß als repräsentativ für den Zeitverbrauch der Labyrinthlösung anzusehen.

Die Bewegungspausen wurden zunächst für ein gesamtes Reizdisplay berechnet. Die ersten 50 Pixel des Weges in einem Reiz waren definiert als Startregion. Die Bewegungspausen in dieser Startregion, in der das Verhalten durch eine zeitlich ausge dehnte initiale Inspektion des Reizes ohne Bewegungen gekennzeichnet ist, wurden separat ausgewertet. Es wird vermutet, daß dieses Maß repräsentativ für eine ‚sequencing and planning‘ – Phase (Damasio & Anderson 1993) und das Bilden einer ersten mentalen Repräsentation des Labyrinthes als Ganzem ist.

Von den Bewegungspausen im restlichen Labyrinth wurden dann zusätzlich die Pausen während regulären Verhaltens abgetrennt.

Um ein Maß für die Bewegungsgeschwindigkeit zu erhalten, wurde schließlich auch die Dauer der Bewegung in regulärem Verhalten, d.h. auf dem richtigen Weg, analysiert.

In 2x2x2 Varianzanalysen mit Meßwiederholung auf den beiden letzten Faktoren (‚Diagnose‘, ‚Stimulustyp‘, ‚Cursorgröße‘) wurden folgende Variablen auf überzufällige Unterschiede zwischen den Bedingungen getestet:

- Bewegungspausen während der gesamten Labyrinthlösung  
(total standstill time,  $SS_{tot}$ )
- Bewegungspausen im Startbereich (standstill start,  $SS_{start}$ )
- Bewegungspausen während der gesamten Labyrinthlösung ohne  $SS_{start}$  ( $SS_{maze}$ )
- Bewegungspausen während regulären Verhaltens ( $SS_{reg}$ )
- Zeit in Bewegung während regulärem Verhalten (movement-time,  $MT_{reg}$ )



Es wird angenommen, daß diese Zeitmaße Vergleiche zwischen den ‚echten‘ Labyrinth-  
hen (C) und den Stimuli ohne Sackgassen (A, B) sowie zwischen Personen, die irre-  
guläres Verhalten zeigen, und denen, die dieses nicht tun, erlauben.

Die Effekte zunehmender Reizkomplexität werden in varianzanalytischen Vergleichen  
der Stimulustypen A und B, die Effekte zunehmender Beanspruchung von Entschei-  
dungsprozessen durch Vergleiche von B und C, gesichert.

Die vorgeschlagene Strategie der Datenanalyse erfordert eine Vielzahl statistischer  
Tests, die im Prinzip eine Adjustierung des Alpha-Niveaus nötig macht. Wegen des  
explorativen Charakters der Untersuchung wird jedoch auf diese Adjustierung ver-  
zichtet. Ob die beobachteten Muster von Effekten generalisierbar sind, muß in unab-  
hängigen Replikationen geprüft werden.

### 3.2.3 Ergebnisse

#### 3.2.3.1 Stichprobe 1: Neuroleptika-naive, ersterkrankte Patienten

##### Qualität der Labyrinthlösung

Wenn niemals zuvor neuroleptisch behandelte ersterkrankte schizophrene Patienten  
‘echte’ Labyrinth (C) lösen, zeigen 10 von 25 Patienten grob irreguläres Verhalten. Im  
Gegensatz dazu, betrat keinen der Kontrollprobanden eine Sackgasse oder ging  
zurück in Richtung auf die Startregion (s. Abb. 3.2.3,  $\chi^2=12.5$ ,  $p<.001$ ).

Bei Benutzung des großen Cursors wurde bei 4 Patienten und einem gesunden Kon-  
trollprobanden grob irreguläres Verhalten beobachtet. Die Leistung der beiden Grup-  
pen ist damit statistisch nicht unterscheidbar ( $\chi^2=2.0$ ,  $p=.349$ ).

Das Resultat einer deutlichen Verbesserung der unmedizierten first-onset Patienten  
wurde durch die Analyse der rang-transformierten Längen der gegangenen Wege in  
der schwierigeren Bewegungsbedingung bestätigt. Der durchschnittliche Rang bei  
Benutzung des kleinen Cursors in der Patientengruppe (SC) ist 68 und in der Kontroll-  
gruppe (KG) 34, respektive 52 (SC) vs. 46 (KG), wenn große Cursor bewegt werden.  
Verglichen mit der einfacheren Bewegungsbedingung gehen gesunde Personen länge-  
re und schizophrene Patienten kürzere Wege mit dem großen Cursor (2x2 ANOVA der  
Ränge: “Diagnose” x “Cursor”:  $F(1,48)=14.0$ ,  $p<.001$ ).

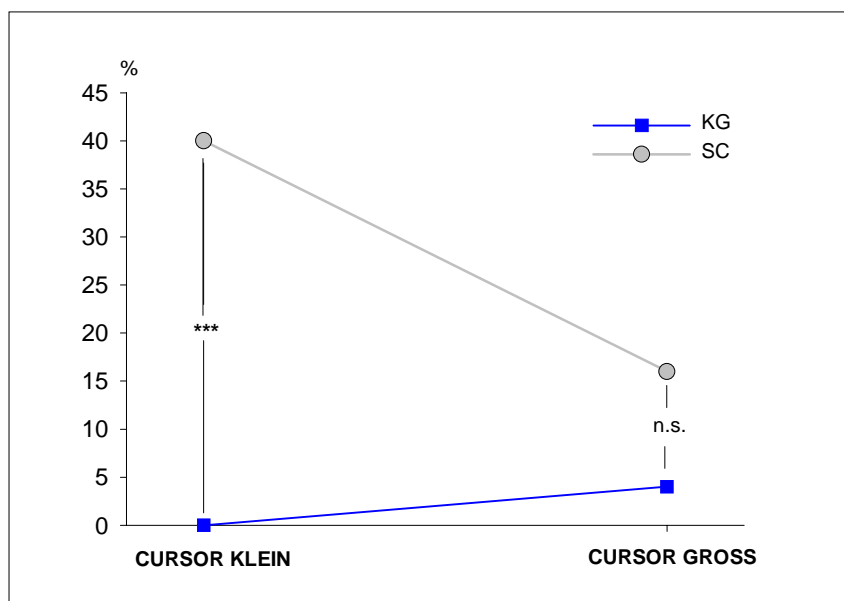


Abb. 3.2.3: Qualität der Labyrinthlösung: Prozentualer Anteil von Personen mit grob irregulärem Verhalten in der Gruppe der Neuroleptika-naiven, erkrankten schizophrenen Patienten und ihrer gesunden Kontrollen für die 'echten' Labyrinth (C) bei niedriger und hoher Bewegungsschwierigkeit

### Präzision der Bewegungen

Die Probanden waren instruiert, Wandberührungen bei der Bearbeitung der Labyrinth zu vermeiden. Die Präzision der Bewegungen wird durch die an der Länge der gegangenen Route standardisierten Zeit in Kontakt mit den Wänden („touch“) erfaßt ( $\text{sec} \times 10^{-6}$ ).

Die unmedizierten Patienten unterscheiden sich nicht von den gesunden Personen in der Präzision ihrer Bewegungen. Weder im Vergleich der Labyrinthtypen A vs. B: KG:  $43 \pm 69$ , SC:  $50 \pm 72$ ,  $2 \times 2 \times 2$  ANOVA: „Diagnose“:  $F(1,48)=.197$ ,  $p=.659$ ) noch im Vergleich von Typ B und C (KG:  $49 \pm 89$ , SC:  $71 \pm 94$ , „Diagnose“:  $F(1,48)=.321$ ,  $p=.574$ ) ergaben sich statistisch bedeutsame Effekte.

In beiden Gruppen führte die Komplexität der Stimuli tendentiell zu unpräziseren Bewegungen (Mittelwerte über Cursor- und Diagnosebedingungen: A:  $38 \pm 54$ , B:  $57 \pm 89$ , C:  $74 \pm 84$ ,  $2 \times 2 \times 2$  ANOVA: „Stimulus“ A vs. B:  $F(1,48)=3.46$ ,  $p=.069$ ; B vs. C:  $F(1,48)=3.33$ ,  $p=.074$ ).

Auch die Größe des verwendeten Cursors beeinflusste erwartungsgemäß die Bewegungspräzision („Cursor“: A vs. B:  $F(1,48)=12.4$ ,  $p<.001$ ; B vs. C:  $F(1,48)=15.8$ ,

$p < .001$ ). Die Dauer der Kontakte zwischen Labyrinthwänden und Cursor stieg in beiden Gruppen in allen drei Reizen annähernd um den Faktor 2, wenn der große Cursor benutzt werden mußte.

#### Zeitverbrauch in den Labyrinthen

Die Durchschnittszeiten für die Labyrinthbearbeitung mit kleinem und großem Cursor sind in Abbildung 3.2.4 dargestellt. Die Zeit ist unterteilt in die Dauer der Bewegungspause im Startbereich unmittelbar nach Erscheinen der Reize (Startzeit), und die Dauern von Bewegungspausen und Bewegung während der Ausübung von regulärem und irregulärem Verhalten.

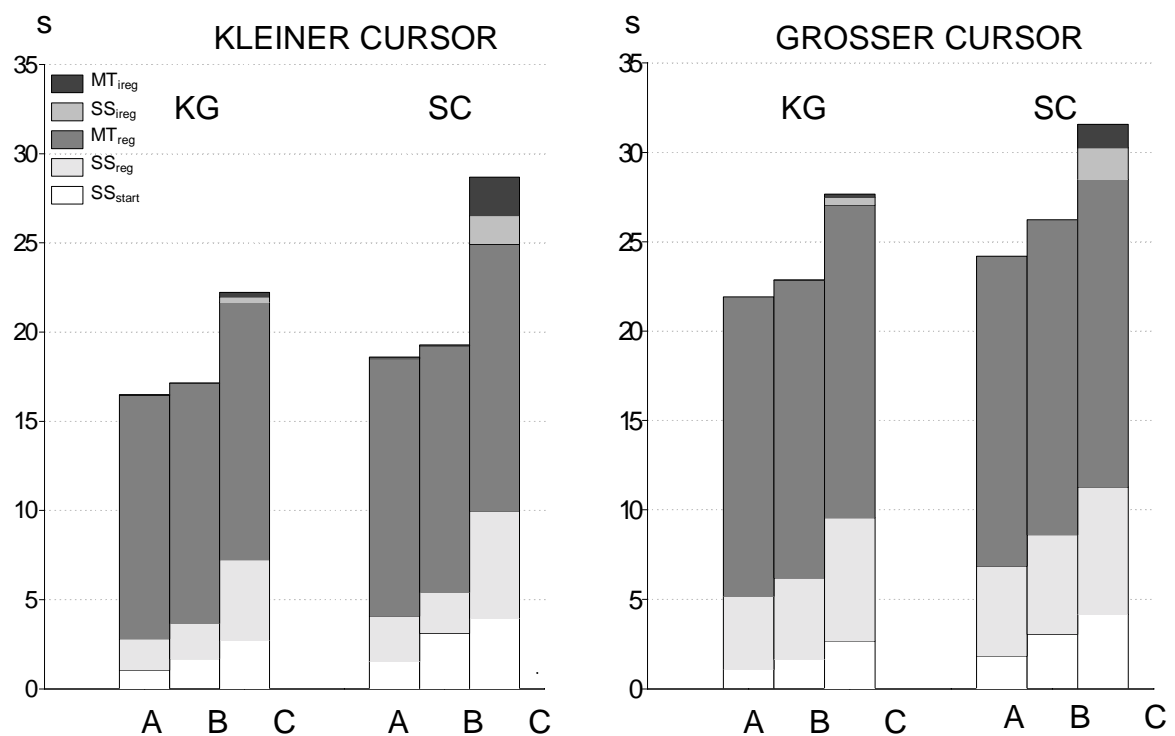


Abb. 3.2.4 Zeitverbrauch während der Lösung der 3 Stimuli der Labyrinthaufgaben (A, B, C) in den zwei Stufen der Bewegungsschwierigkeiten für Neuroleptika-naive, erkrankte schizophrene Patienten (SC) und ihre gesunden Kontrollen (KG)

Gesamtdauer der Bewegungspausen ( $SS_{tot}$ )

Die Gesamtdauer der Bewegungspausen ( $SS_{tot}$ , Abb. 3.2.5) umfaßt alle Perioden von Stimulusonset bis zum Erreichen der Zielregion in denen der Cursor für mindestens 25 ms stillstand. Die Dauer der Bewegungspausen ist ein Maß für die kognitive Verarbeitung des Labyrinthes, das unabhängig von der Dauer der Bewegungen ist.

Die niemals neuroleptisch behandelten Patienten verbringen mehr Zeit in Bewegungspausen als ihre gematchten Kontrollen (2x2x2 ANOVA, "Diagnose" A vs. B:  $F(1,48)=3.74$ ,  $p=.059$ ; B vs. C:  $F(1,48)=5.35$ ,  $p=.025$ ).

Die Art des Stimulus erhöht die Dauer von  $SS_{tot}$  in beiden Gruppen ("Stimulus": A vs. B:  $F(1,48)=18.37$ ,  $p<.001$ ; B vs. C:  $F(1,48)=76.99$ ,  $p<.001$ ).

$SS_{tot}$  wird zusätzlich durch die Cursorgröße verlängert ("Cursor": A vs. B:  $F(1,48)=33.71$ ,  $p<.001$ ; B vs. C:  $F(1,48)=34.38$ ,  $p<.001$ ).

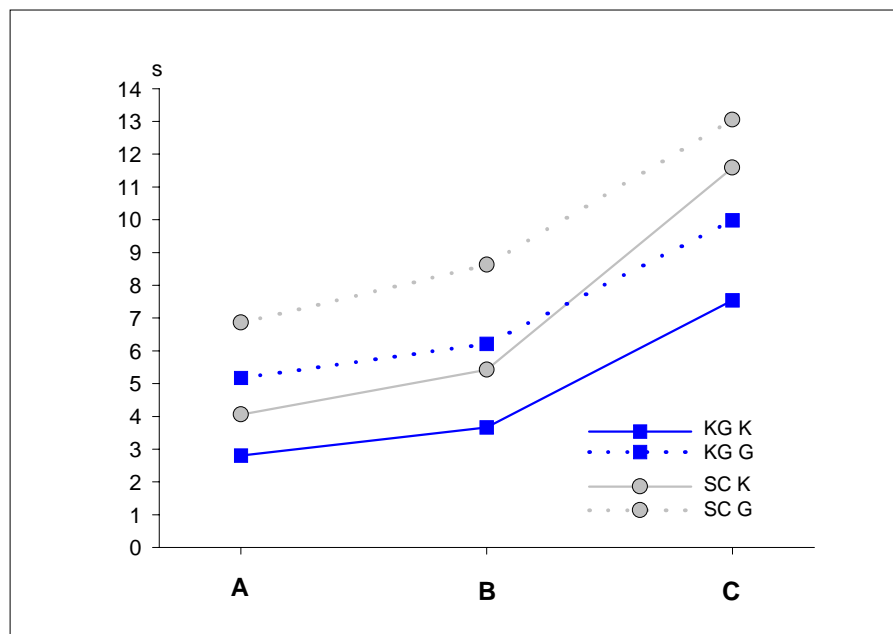


Abb.3.2.5: Gesamtdauer der Bewegungspausen ( $SS_{tot}$ ) für Neuroleptika-naive, erkrankte schizophrene Patienten (SC) und ihre gesunden Kontrollen (KG) in den drei Stimulusbedingungen (A, B und C) bei Labyrinthlösungen mit dem kleinen (durchgezogene Linie 'K') und großen Cursor (gepunktete Linie 'G')

### Bewegungspausen in der Startregion ( $SS_{\text{start}}$ )

Die Bewegungspausen in der Startregion ( $SS_{\text{start}}$ , siehe Abb. 3.2.6) werden als ein Maß für den Zeitverbrauch des initialen Verarbeitens der dargebotenen Reize angesehen. Bei niemals behandelten Ersterkrankten ist  $SS_{\text{start}}$  länger als bei ihren gesunden Kontrollen (2x2x2 ANOVA, "Diagnose": A vs. B:  $F(1,48)=8.56$ ,  $p=.005$ ; B vs. C:  $F(1,48)=4.09$ ,  $p=.049$ ). Im Gegensatz zur Variation der Cursorgröße, die keine signifikanten Effekte zeigte, erhöhen komplexere Reize die Dauer der Startzeit in beiden Gruppen ("Stimulus": A vs. B:  $F(1,48)=19.57$ ,  $p<.001$ ; B vs. C:  $F(1,48)=13.56$ ,  $p<.001$ ). Tendentiell bewirkt ein labyrinthartig verrauschter Hintergrund einen überproportionalen Anstieg der Startzeit bei den Patienten (A vs. B: "Diagnose" x "Stimulus":  $F(1,48)=2.97$ ,  $p=.092$ ).

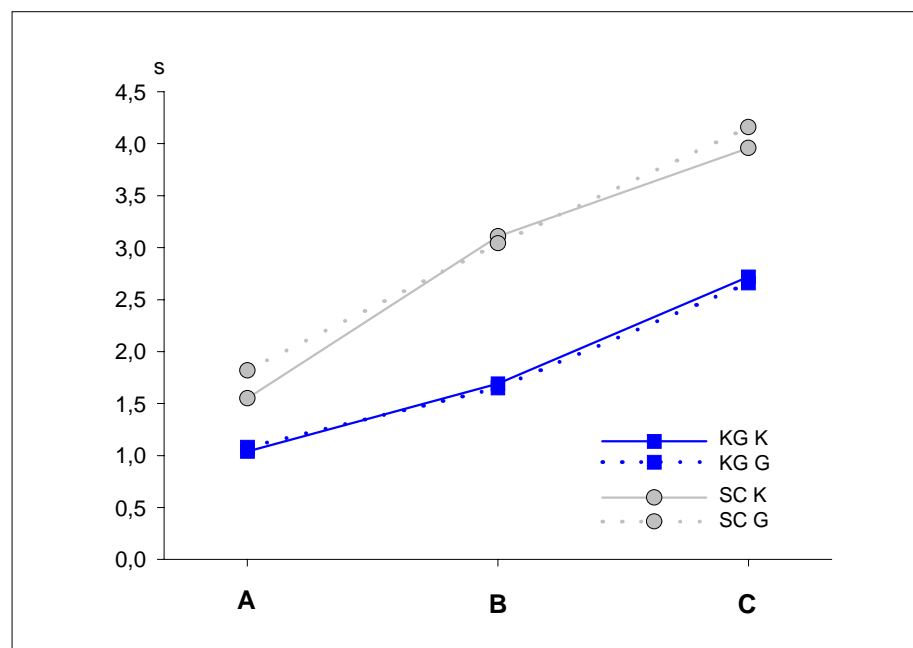


Abb.3.2.6: Bewegungspausen in der Startregion:  $SS_{\text{start}}$  (Legende s. Abb. 3.2.5)

### Gesamtdauer der Bewegungspausen ohne Startzeit ( $SS_{\text{maze}}$ )

Die Gesamtdauer der Bewegungspausen ohne Startzeit ( $SS_{\text{maze}}$ , siehe Abb. 3.2.7) gibt ein Maß für die Dauer der Verarbeitung, wenn die initiale Bildung mentaler Repräsentationen abgeschlossen ist, und die Bewegungen im Labyrinth begonnen haben.

Unmedizierte Patienten und ihre Kontrollen unterscheiden sich nicht in der Dauer von  $SS_{\text{maze}}$ , wenn Stimulustypen A und B verglichen werden (2x2x2 ANOVA, "Diagnose": A vs. B:  $F(1,48)=1.15$ ,  $p=.228$ ). Im Gegensatz zur Variablen „Cursorgröße“ ( $F(1,48)=46.2$ ,  $p<.001$ ) hat die Art des Hintergrundes keinen Effekt auf  $SS_{\text{maze}}$  ( $F(1,48)=1.48$ ,  $p=.229$ ). Werden dagegen „echte“ Labyrinth mit Displays verglichen, auf denen der Weg vor einem labyrinthartigen Hintergrund zu sehen ist, B vs. C, führen beide experimentellen Variablen zu signifikanten Effekten in  $SS_{\text{maze}}$  ("Cursor":  $F(1,48)=32.22$ ,  $p<.001$ , "Stimulus":  $F(1,48)=70.17$ ,  $p<.001$ ). Patienten brauchen für ihre Lösung nicht generell mehr Zeit ("Diagnose":  $F(1,48)=2.56$ ,  $p=.114$ ). Wird jedoch ein kleiner Cursor bewegt, dann steigt die Dauer von  $SS_{\text{maze}}$  überproportional ("Diagnose x "Cursor" x "Stimulus":  $F(1,48)=3.12$ ,  $p=.084$ ).

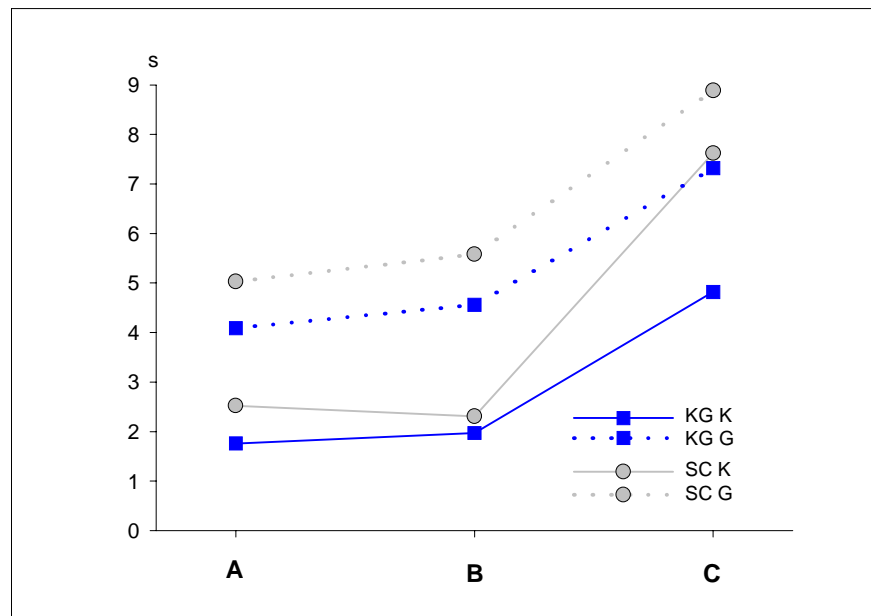


Abb.3.2.7: Gesamtdauer der Bewegungspausen ohne Startzeit:  $SS_{\text{maze}}$   
(Legende s. Abb. 3.2.5)

#### Bewegungspausen während regulären Verhaltens ( $SS_{\text{reg}}$ )

Personen verhalten sich irregulär, wenn sie Sackgassen betreten oder den Cursor zurück zur Startregion bewegen.  $SS_{\text{reg}}$  (Abb. 3.2.8) summiert alle Bewegungspausen vor dem Beginn und nach dem Ende irregulären Verhaltens auf. D.h.,  $SS_{\text{reg}}$  kann Hinweise auf die Dauer korrekter Verarbeitung geben.

Bearbeiten unmedizierte Patienten und ihre gesunden Kontrollen die beiden Reiztypen A und B, dann beeinflusst lediglich die Cursorgröße die Dauer von  $SS_{reg}$  ( $2 \times 2 \times 2$  ANOVA, "Cursor":  $F(1,48)=44.2$ ,  $p<.001$ ). Werden „echte Labyrinth (C) mit den verrauschten Routen von Bedingung B verglichen, dann steigt in beiden Gruppen die Dauer von  $SS_{reg}$  ("Stimulus":  $F(1,48)=66.11$ ,  $p<.001$ ). Auch hier führt das Bewegen des größeren Cursors zu einer Verlängerung dieser abhängigen Variablen ("Cursor":  $F(1,48)=32.74$ ,  $p<.001$ ). Es wird kein Haupteffekt der Gruppen erkennbar ("Diagnose":  $F(1,48)=1.17$ ,  $p=.284$ ), jedoch erfordert das Navigieren des kleinen Cursors bei den Patienten überproportional viel Zeit. Bei Benutzung des großen Cursors ist das Verhalten beider Gruppen identisch ("Diagnose" x "Cursor" x "Stimulus":  $F(1,48)=6.83$ ,  $p=.013$ ).

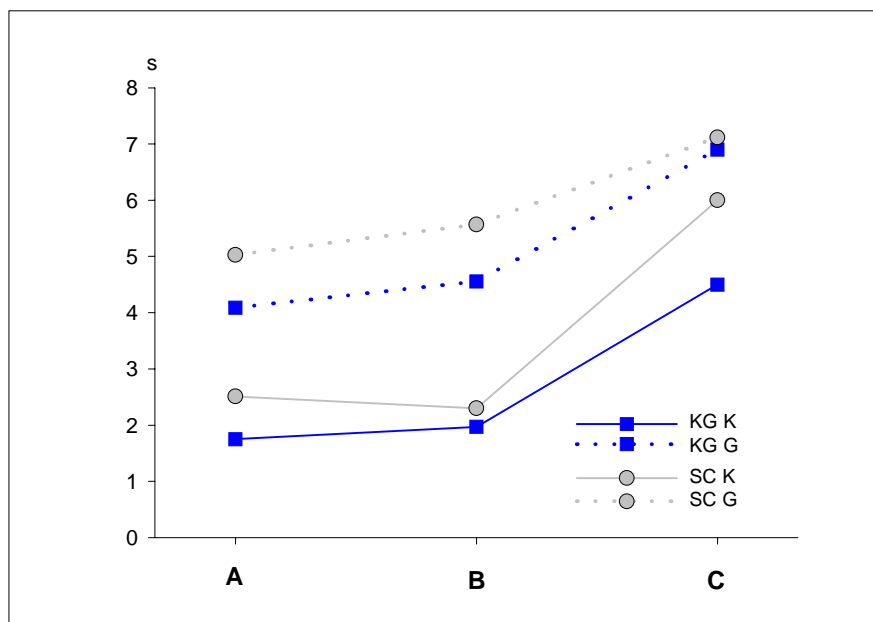


Abb.3.2.8: Bewegungspausen während regulären Verhaltens:  $SS_{reg}$  (Legende s. Abb. 3.2.5)

Dauer der Bewegungen während des regulären Verhaltens ( $MT_{reg}$ )

Die Dauer der Bewegungen während des regulären Verhaltens ( $MT_{reg}$ , s. Abb. 3.2.9) soll eine Abschätzung der Bewegungsgeschwindigkeit während der korrekten Bearbeitung der Aufgaben erlauben. Da die Länge der korrekten Route identisch ist, können Vergleiche zwischen Bedingung B und C durchgeführt werden.

Wenn niemals zuvor behandelte Patienten und ihre Kontrollprobanden die Displays von Bedingung A und B bearbeiten, wird  $MT_{reg}$  nur durch die Cursorgröße beeinflusst (2x2x2 ANOVA, "Cursor":  $F(1,48)=91.3$ ,  $p<.001$ ).

In verrauschten Routen und in echten Labyrinthen beeinflussen beide Variablen  $MT_{reg}$  (B vs. C, "Cursor":  $F(1,48)=124.49$ ,  $p<.001$ , "Stimulus":  $F(1,48)=9.85$ ,  $p=.003$ ). Auch hier wird eine überzufällige Dreifach-Interaktion erkennbar. Patienten benötigen mit dem kleinen Cursor in „echten“ Labyrinthen überproportional mehr Zeit. Mit dem großen Cursor ist das in  $MT_{reg}$  erfaßte Verhalten nicht unterscheidbar ("Diagnose" x "Cursor" x "Stimulus":  $F(1,48)=5.47$ ,  $p=.024$ ).

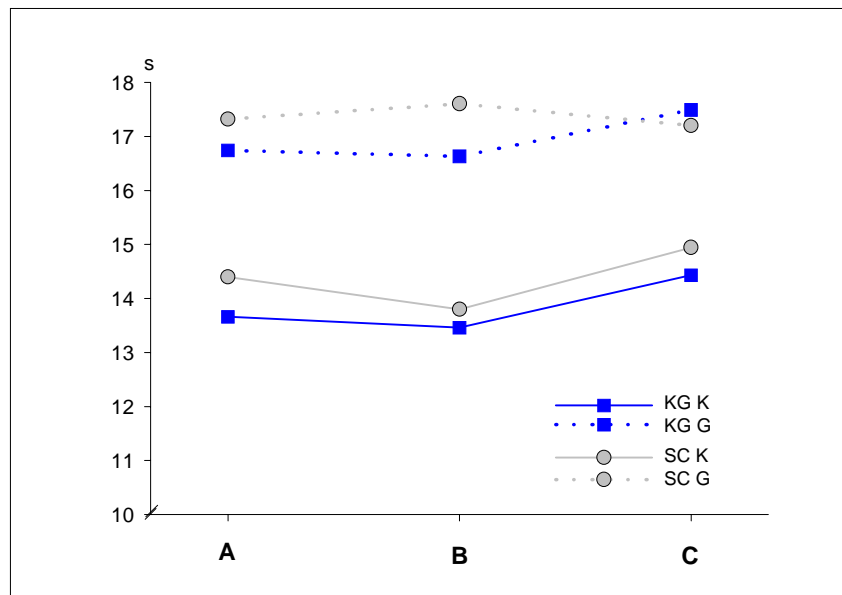


Abb.3.2.9: Dauer der Bewegungen während des regulären Verhaltens:  $MT_{reg}$  (Legende s. Abb. 3.2.5)

### 3.2.3.2 Stichprobe 2: neuroleptisch behandelte ersterkrankte Patienten

#### Qualität der Labyrinthlösung

Erhalten ersterkrankte schizophrene Patienten eine neuroleptische Behandlung, dann laufen in den „echten“ Labyrinthen 10 der 25 Patienten in Sackgassen oder laufen zurück in Richtung des Startareals. Dieses Verhältnis ist wesentlich höher als in der Kontrollgruppe. Dort zeigte nur 1 von 25 Personen irreguläres Verhalten (Abb. 3.2.10,  $\chi^2=9.4$ ,  $p=.005$ ). Werden die Labyrinth mit dem großen Cursor gelöst, dann ist das



Verhältnis 7/25 bei den Patienten und 1/25 bei den Kontrollen ( $\chi^2=5.4$ ,  $p=.049$ ). Es zeigt sich also, wie bei den neuroleptika-naiven Patienten, eine Verbesserung, aber die Qualität der Labyrinthlösung ist immer noch signifikant von der der gesunden Personen unterschieden.

Auch die Analyse der rang-transformierten Längen der gegangenen Wege bestätigen, daß die Verwendung der großen Cursors nicht zu einer Verbesserung des Verhaltens führt. Die Durchschnittsränge der Patienten sind 59 mit dem kleinen und 61 mit dem großen Cursor. Bei den Kontrollprobanden sind es 30 (klein) und 49 (groß). Die Patientengruppe geht als generell längere Wege (2x2 ANOVA der Ränge, "Diagnose":  $F(1,48)=9.8$ ,  $p=.003$ ). Jedoch führt ein Anstieg der Bewegungsschwierigkeit bei den Gesunden zu einer Verlängerung der Routen, nicht jedoch bei den Patienten ("Diagnose" x "Cursor":  $F(1,48)=5.2$ ,  $p=.028$ ).

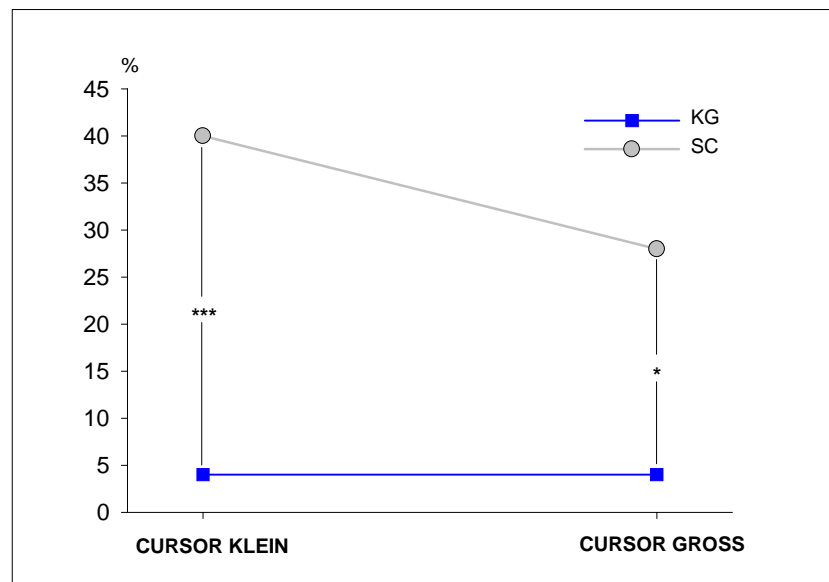


Abb. 3.2.10: Qualität der Labyrinthlösung: Prozentualer Anteil von Personen mit grob irregulärem Verhalten in der Gruppe der neuroleptisch behandelten, erkrankten schizophrenen Patienten und ihrer gesunden Kontrollen für die 'echten' Labyrinth (C) bei niedriger und hoher Bewegungsschwierigkeit

### Präzision der Bewegungen

Bei behandelten Ersterkrankten ist gegenüber gesunden Personen die Präzision der Bewegungen eingeschränkt. (A vs. B: Mittel über Bedingungen KG: 35 +/- 50, SC: 77

+/- 97, 2x2x2 ANOVA: "Diagnose":  $F(1,48)=6.36$ ,  $p=.015$ . B vs. C: KG: 49 +/- 76, SC 108: +/- 127, 2x2x2 ANOVA: "Diagnose":  $F(1,48)=6.55$ ,  $p=.014$ ).

Bewegungen mit dem großen Cursor verdoppeln annähernd die Zahl der Wandberührungen (A vs. B: klein 35 +/- 57, groß 77 +/- 102, "Cursor":  $F(1,48)=17.3$ ,  $p<.001$ ; B vs. C: klein 53 +/- 79, groß 106 +/- 126,  $F(1,48)=20.5$ ,  $p<.001$ ). Die Verschlechterung der Diskriminierbarkeit der Route vom Hintergrund von Stimulustyp A auf B verursachte einen Anstieg der Zahl der Wandberührungen (A: 45 +/- 63, B: 66 +/- 95). Jedoch erreichte dies keine Überzufälligkeit ("Stimulus":  $F(1,48)=3.5$ ,  $p=.066$ ). Wurden „echte“ Labyrinth gezeigt, dann sank die Bewegungspräzision in beiden Gruppen (B: 66 +/- 95, C: 92 +/- 110, "Stimulus":  $F(1,48)=11.0$ ,  $p=.002$ ).

### Zeitverbrauch in den Labyrinthen

Die Durchschnittszeiten für die Labyrinthbearbeitung mit kleinem und großen Cursor sind analog der Abb. 3.2.4 für die Gruppe der neuroleptisch medizierten, ersterkrankten schizophrenen Patienten zusammen mit ihren gesunden Kontrollen in Abb. 3.2.11 dargestellt.

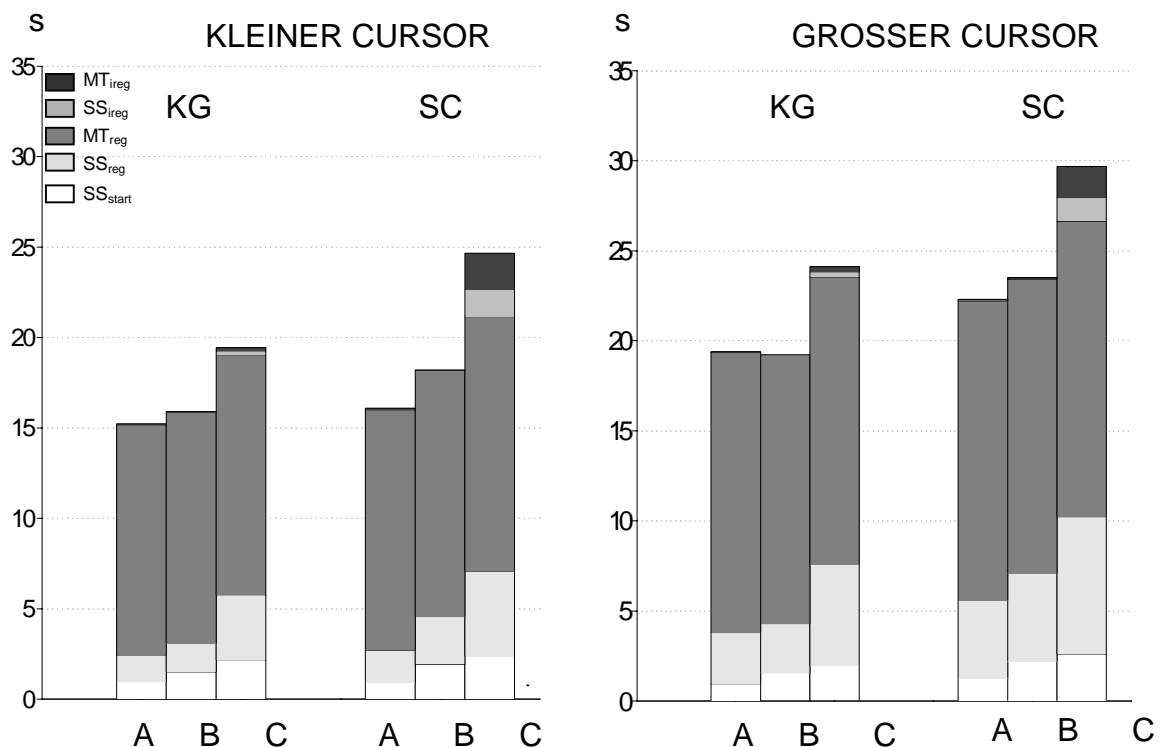


Abb. 3.2.11 Zeitverbrauch während der Lösung der 3 Stimuli der Labyrinthaufgaben (A, B, C) in den zwei Stufen der Bewegungsschwierigkeiten für medizierte, ersterkrankte schizophrenen Patienten (SC) und ihre Kontrollen (KG)

### Gesamtdauer der Bewegungspausen ( $SS_{tot}$ )

Die Gesamtdauer der Bewegungspausen ( $SS_{tot}$ , Abb. 3.2.12) umfaßt alle Perioden von Stimulusonset bis zum Erreichen der Zielregion und wird als Maß für die kognitive Verarbeitung des Labyrinthes verwendet, das unabhängig von der Dauer der Bewegungen ist.

Neuroleptisch behandelte, ersterkrankte Patienten verbringen bei der Bearbeitung der drei präsentierten Reiztypen mehr Zeit als ihre gesunden Kontrollen in Bewegungspausen (2x2x2 ANOVA: "Diagnose": A vs. B:  $F(1,48)=5.92$ ,  $p=.019$ ; B vs. C:  $F(1,48)=7.92$ ,  $p=.007$ ). Die Dauer von  $SS_{tot}$  wird in beiden Gruppen auch vom Stimulustyp und der Bewegungsschwierigkeit beeinflusst ("Stimulus": A vs. B:  $F(1,48)=23.13$ ,  $p<.001$ ; B vs. C:  $F(1,48)=73.05$ ,  $p<.001$ ; "Cursor": A vs. B:  $F(1,48)=49.2$ ,  $p<.001$ ; B vs. C:  $F(1,48)=30.09$ ,  $p<.001$ ). Jedoch benötigen die Patienten, wenn sie einen Weg vor einem labyrinthartigen Hintergrund erkennen sollen überproportional mehr Zeit (A vs. B: "Diagnose" x "Stimulus":  $F(1,48)=5.90$ ,  $p=.019$ ). Auch ist die Dauer der Pausen überproportional verlängert, wenn der große Cursor zu benutzen ist (A vs. B: "Diagnose" x "Cursor":  $F(1,48)=6.57$ ,  $p=.013$ ).

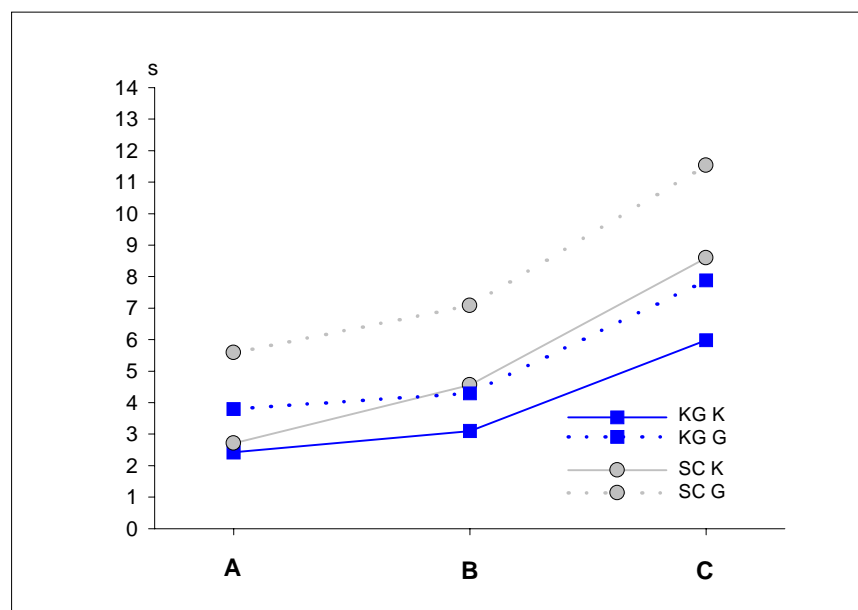


Abb.3.2.12: Gesamtdauer der Bewegungspausen ( $SS_{tot}$ ) für neuroleptisch behandelte, ersterkrankte schizophrene Patienten (SC) und ihre gesunden Kontrollen (KG) in den drei Stimulusbedingungen (A, B und C) bei Labyrinthlösungen mit dem kleinen (durchgezogene Linie 'K') und großen Cursor (gepunktete Linie 'G')

### Bewegungspausen in der Startregion ( $SS_{\text{start}}$ )

Die Bewegungspausen in der Startregion ( $SS_{\text{start}}$ , siehe Abb. 3.2.13) werden als ein Maß für den Zeitverbrauch des initialen Verarbeitens der dargebotenen Reize angesehen. In beiden Gruppen wird  $SS_{\text{start}}$  lediglich durch die Variation der Cursorgröße beeinflusst ("Stimulus": A vs. B:  $F(1,48)=20.46$ ,  $p<.001$ ; B vs. C:  $F(1,48)=3.08$ ,  $p=.059$ ). Weder Gruppenzugehörigkeit noch Stimulusart führten zu überzufälligen Unterschieden.

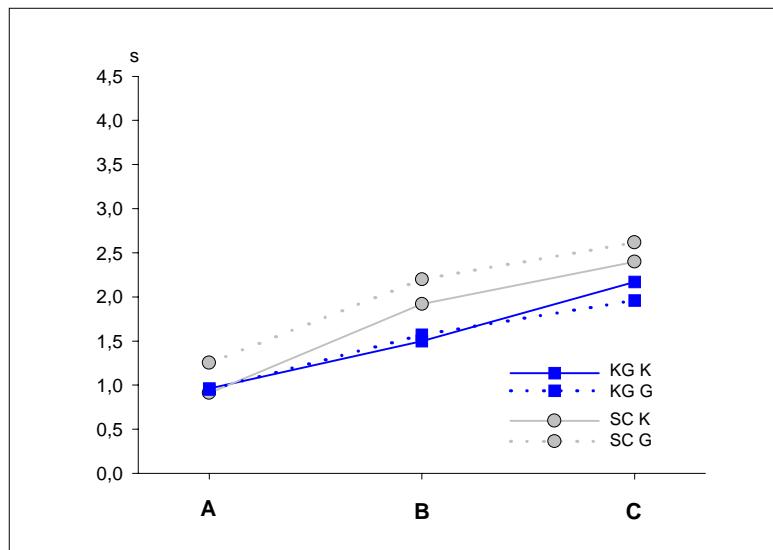


Abb.3.2.13: Bewegungspausen in der Startregion:  $SS_{\text{start}}$  (Legende s. Abb. 3.2.11)

### Gesamtdauer der Bewegungspausen ohne Startzeit ( $SS_{\text{maze}}$ )

Die Gesamtdauer der Bewegungspausen ohne Startzeit ( $SS_{\text{maze}}$ , siehe Abb. 3.2.14) gibt ein Maß für die Dauer der Verarbeitung, wenn die initiale Bildung mentaler Repräsentationen abgeschlossen ist, und die Bewegungen im Labyrinth begonnen haben.

Die behandelten Patienten unterbrechen ihre Bewegungen, wenn sie das Startareal der A und B Reize verlassen haben, öfter als die gesunden Personen ("Diagnose":  $F(1,48)=5.32$ ,  $p=.025$ ). In beiden Gruppen führt die Variable „Cursorgröße“ ( $F(1,48)=47.22$ ,  $p<.001$ ), aber nicht die Variable „Stimulustyp“ zu einer Verlängerung von  $SS_{\text{maze}}$  ( $F(1,48)=2.6$ ,  $p=.110$ ).  $SS_{\text{maze}}$  steigt überproportional, wenn die Patienten den großen Cursor verwenden ("Diagnose" x "Cursor":  $F(1,48)=4.89$ ,  $p=.032$ ) oder

wenn sie einen verdrahteten Weg erkennen müssen (“Diagnose” x “Stimulus”:  $F(1,48)=2.99$ ,  $p=.09$ ).

Werden „echte“ Labyrinth mit Sackgassen präsentiert (B vs. C) verbringen die Patienten mehr Zeit in Bewegungspausen als die gesunden Personen (“Diagnose”:  $F(1,48)=7.57$ ,  $p=.008$ ). Beide experimentellen Variablen „Cursor,, und „Stimulustyp“ verursachen einen Anstieg der Dauer der Pausen in beiden Gruppen (“Cursor”:  $F(1,48)=39.9$ ,  $p<.001$ , “Stimulus”:  $F(1,48)=55.85$ ,  $p<.001$ ).

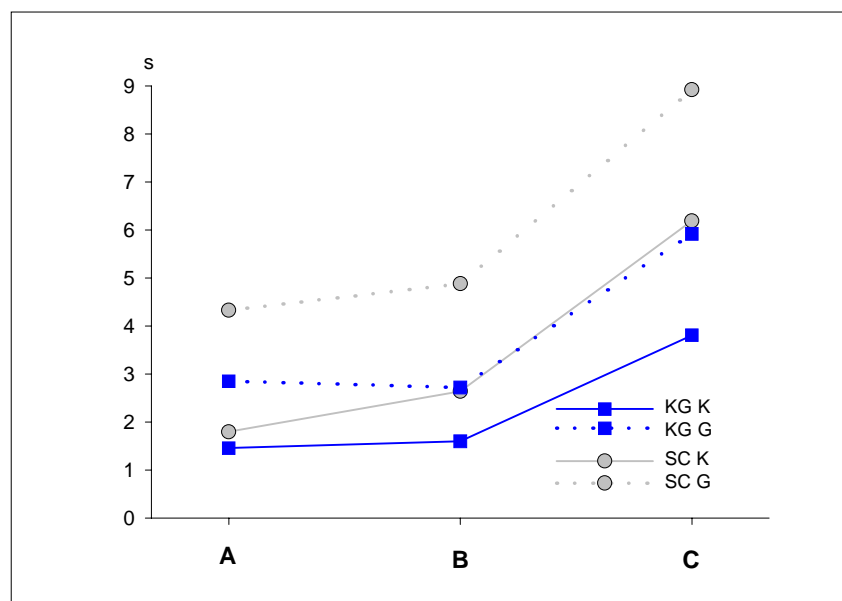


Abb.3.2.14: Gesamtdauer der Bewegungspausen ohne Startzeit:  $SS_{\text{maze}}$  (Legende s. Abb. 3.2.11)

#### Bewegungspausen während regulären Verhaltens ( $SS_{\text{reg}}$ )

Personen verhalten sich irregulär, wenn sie Sackgassen betreten oder den Cursor zurück zur Startregion bewegen.  $SS_{\text{reg}}$  (Abb. 3.2.15) summiert alle Bewegungspausen vor dem Beginn und nach dem Ende irregulären Verhaltens auf.

Während des regulären Verhaltens benötigen die Patienten in beiden Vergleichen mehr Zeit in Pausen als ihre gesunden Vergleichspersonen ( $2 \times 2 \times 2$  ANOVA: “Diagnose”: A vs. B:  $F(1,48)=5.16$ ,  $p=.028$ , B vs. C:  $F(1,48)=4.26$ ,  $p=.044$ ).  $SS_{\text{reg}}$  steigt in beiden Gruppen, wenn große Cursor zur Bearbeitung der Displays ohne Sackgassen benutzt werden (A vs. B, “Cursor”:  $F(1,48)=47.3$ ,  $p<.001$ ). Patienten zeigen allerdings überproportional vermehrte Pausen in der schwierigeren Motorbedingung (“Diagnose”

x „Cursor“:  $F(1,48)=4.67$ ,  $p=.036$ ). Zusätzlich halten sie in den verrauschten Reizen (B) überproportional häufig an („Diagnose“ x „Stimulus“:  $F(1,48)=3.10$ ,  $p=.085$ ).

Vergleicht man die Labyrinth von Bedingung C mit den verrauschten Stimuli ohne Sackgassen sind diese Interaktionen nicht beobachtbar. Das Verhalten wird in beiden Gruppen nur im Sinne von Haupteffekten durch die Faktoren „Stimulus“ und „Cursor“ beeinflusst. („Stimulus“:  $F(1,14)=39.91$ ,  $p<.001$ ), „Cursor“ ( $F(1,48)=45.43$ ,  $p<.001$ ).

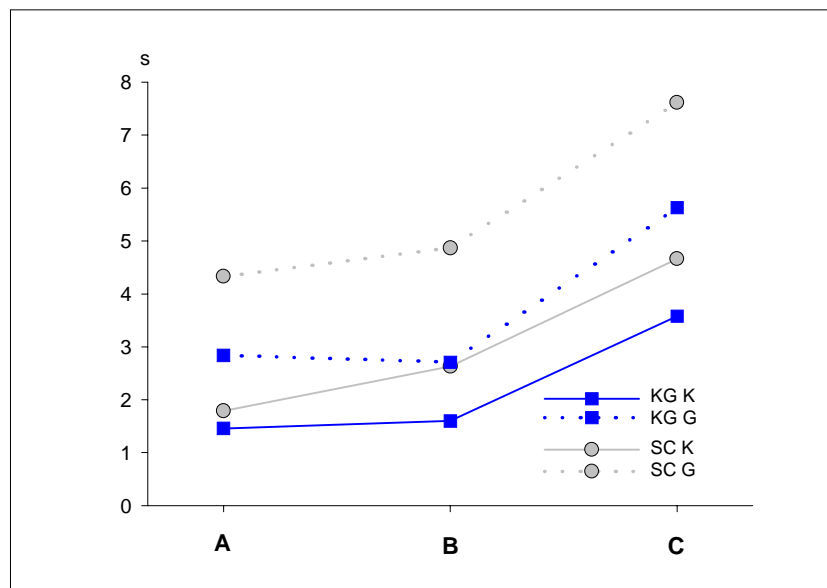


Abb.3.2.15: Bewegungspausen während regulären Verhaltens:  $SS_{reg}$  (Legende s. Abb. 3.2.11)

Dauer der Bewegungen während des regulären Verhaltens ( $MT_{reg}$ )

Die Dauer der Bewegungen während des regulären Verhaltens ( $MT_{reg}$ , s. Abb. 3.2.16) soll eine Abschätzung der Bewegungsgeschwindigkeit während der korrekten Bearbeitung der Aufgaben erlauben.

Beim Vergleich medizierter Ersterkrankter mit ihren Kontrollen ergaben sich keine Unterschiede in der Variable  $MT_{reg}$ . In beiden Vergleichen, A vs. B, respektive B vs. C verlangsamte der große Cursor die Bewegungen („Cursor“: A vs. B:  $F(1,48)=146.21$ ,  $p<.001$ , B vs. C:  $F(1,48)=180.21$ ,  $p<.001$ ). Die unabhängige Variable „Stimulustyp“ bewirkte in beiden Gruppen eine Verlängerung von  $MT_{reg}$ , wenn „echte“ Labyrinth verarbeitet werden sollten (B vs. C, „Stimulus“:  $F(1,48)=8.13$ ,  $p=.006$ ).

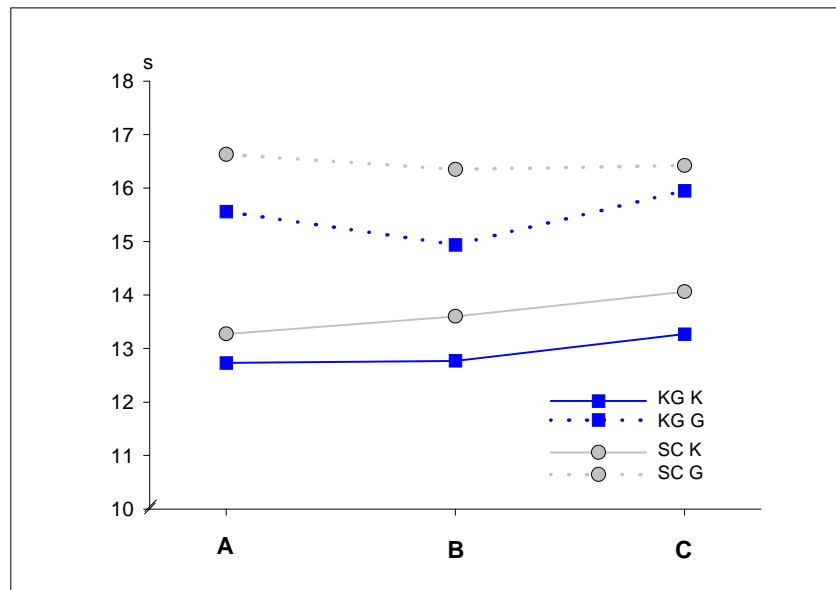


Abb.3.2.16: Dauer der Bewegungen während des regulären Verhaltens:  $MT_{reg}$   
(Legende s. Abb. 3.2.11)

### 3.2.4 Diskussion

Ausgangspunkt der Labyrinthuntersuchungen von Experiment 2 war die Vermutung, daß das Bewegen großer Cursor ohne Wandberührungen mehr Aufmerksamkeit erfordert als das von kleinen. Die erhöhte Beanspruchung von zusätzlichen Ressourcen, d.h. von zusätzlicher Kontrollkapazität (Rösler 1982), sollte die Ausnutzung von im Arbeitsgedächtnis gespeicherten, mentalen Repräsentationen, im Sinne von kognitiven Maps (Tolman 1932), stören. Das der postulierte Zusammenhang existiert, bestätigen indirekt – in umgekehrter Richtung - die Ergebnisse zur Präzision der geforderten Bewegungen. Werden Labyrinthe (C) dargeboten, deren Verarbeitung die Kontrollkapazität stärker belastet als die einfachen Reize von Bedingung B, dann ist in beiden Gruppen gleichermaßen ein Absinken der Genauigkeit der Bewegung zu beobachten. In schwächerer Form ergibt sich der gleiche Effekt im Vergleich der Reiztypen A und B. Auch die Effekte des experimentellen Faktors ‚Stimulustyp‘ auf die Bewegungsgeschwindigkeit, gemessen in der Variable ‚Bewegungsdauer auf dem korrekten Weg‘ ( $MT_{reg}$ ), deuten in die gleiche Richtung.

Bezüglich der Patienten wurde - ähnlich wie in einer chronisch erkrankten Gruppe zuvor beobachtet (Krieger, Lis & Gallhofer 1998) - ein überproportionaler Abfall der Leistungsparameter im Labyrinth erwartet, wenn komplexe Reize, die Entscheidungen über zu gehende Wege notwendig machen, und schwierige Bewegungsbedingungen gemeinsam auftreten.

Das Gegenteil war der Fall. Lösen neuroleptika-naive, ersterkrankte Patienten die hier verwendeten "echten" Labyrinth, dann verbessert sich unter der schwierigen Bewegungsbedingung ihre Leistung, sowohl in der Zählrate irregulären Verhaltens wie auch in der Länge der gegangenen Wege. Dieser Befund ist um so bemerkenswerter, da sich die Präzision der geforderten Bewegungen in beiden Gruppen nicht unterscheidet. Auch bei den neuroleptisch behandelten, ersterkrankten schizophrenen Patienten konnte die erwartete Verschlechterung der Leistung in der Kombination der schwierigeren Bedingungen des verwendeten Paradigmas nicht beobachtet werden. In den Zählraten deutet sich gar eine leichte Verbesserung an. Der Unterschied zu den gesunden Personen ist bei der Verwendung des großen Cursors geringer als bei der einfacheren Bewegungsform. In der varianzanalytischen Auswertung der gegangenen Weglängen konnte dieser Eindruck jedoch nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich eine Verschlechterung des Leistungsniveaus der Gesunden in der schwierigen Bewegungsbedingung, während die Patienten ungefähr gleich blieben. Zusätzlich ist die Präzision der geforderten Bewegungen bei den Patienten in allen präsentierten Aufgabentypen geringer als die der gesunden Vergleichsgruppe.

Eine mögliche Erklärung für das qualitativ gute Leistungsverhalten der unmedizierten Patienten in der Labyrinthlösung mit dem großen Cursor könnte darin liegen, daß sie mehr Zeit benötigen. Die Gesamtdauer der Bewegungspausen ist denn auch höher als bei den gesunden Personen. Teilt man aber die Gesamtdauer in Startzeit und Zeit im Labyrinth auf, zeigt sich, daß die Startzeit der Patienten generell verlängert ist, nicht aber die Dauer der Bewegungspausen im Labyrinth oder die Geschwindigkeit der Bewegungen. Jedoch scheint das Lösen der Labyrinth mit dem kleinen Cursor den Patienten besondere Schwierigkeiten zu bereiten, da es überproportional von Bewegungspausen begleitet ist.

Die Verlängerung der Startzeit bei den unmedizierten Patienten deutet darauf hin, daß das Bilden von mentalen Repräsentationen der Reizdisplays bei ihnen mehr Zeit verbraucht als bei den gesunden Kontrollen. Ob dies willentlich als aktive Strategie im Sinne genauerer kognitiver Maps geschieht, oder ob diese Prozesse bei den Patienten einfach mehr Zeit benötigen, ist auf der Basis der vorliegenden Daten nicht zu ent-



scheiden. Jedoch scheinen die unmedizierten Patienten diese Maps nur dann ausnutzen zu können, wenn in der schwierigen Bewegungsbedingung ihre Aufmerksamkeitsressourcen besonders beansprucht werden.

Die neuroleptisch behandelten, ersterkrankten Patienten verbrauchen, was die Dauer ihrer Bewegungspausen angeht, insgesamt mehr Zeit für die Bearbeitung der dargebotenen Reize. Im Gegensatz zu den unbehandelten Patienten wird dies nicht durch die Dauer der Startzeit erklärt, sondern durch die Dauer der Bewegungspausen bei der Navigation des Cursors zum Ziel.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, daß die Bewegungsgeschwindigkeit im Vergleich zu den gesunden Personen nicht reduziert ist. Dies könnte auf den hohen Anteil von mit Atypika behandelten Patienten in dieser Stichprobe zurückzuführen sein (64% gegenüber 30% in der behandelten Ersterkranktengruppe von Experiment 1).

Betrachtet man die Ergebnisse der beiden Stichproben zusammen, ergibt sich der Eindruck, daß die behandelten ersterkrankten Patienten unmittelbar nach dem Aufblenden der Reize spontan, relativ planlos, starten, die Akkuratheitsinstruktion außer acht lassen, und mit für neuroleptisch medizierte Personen hoher Bewegungsgeschwindigkeit die Labyrinth durchfahren. Es ergibt sich, zumindest ansatzweise, der Eindruck einer Art von ‚Trial-and-Error‘-Strategie.

Die neuroleptika-naiven Patienten dagegen inspizieren die Reize wesentlich ausgiebiger und beachten die Akkuratheitsinstruktion im gleichen Ausmaß wie die Gesunden. Dies kostet verhältnismäßig viel Zeit. Das Problem dieser Patienten ist nur, daß in der einfacheren Bewegungsbedingung wahrscheinlich das aus der Reaktionszeituntersuchung (Experiment 1) bekannte Response-Choice-Problem eine schnelle Aufgabenlösung stört. Bezüglich dieser Response-Choice-Problematik wurde davon ausgegangen, daß Labyrinth Entscheidungen zwischen Reaktionsalternativen erfordern. Weisen Patienten hier Störungen auf, sollte sich das in Interaktionen zwischen Gruppenzugehörigkeit und Reizkomplexität bemerkbar machen. Genau diese Interaktionen wurden erkennbar, jedoch als dreifach-Interaktionen unter Einbeziehung der Cursorvariation, in denen sich zeigte, daß die Störung der Responseselektion gemindert wird, wenn die Aufgabenlösung schwierigere Bewegungen notwendig machte.

Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt ist, daß beim Navigieren des großen Cursors unter Vermeidung von Wandberührungen auf das unmittelbare Umfeld des Cursors fokussiert und so irrelevante Information ignoriert wird. Beim Navigieren des kleinen

Cursors dagegen ist die Bewegung, da mehr Platz vorhanden ist, weniger aufmerksamkeitsfordernd. So werden mehr Aspekte der Reizumwelt und damit auch mehr Responsealternativen, zwischen denen entschieden werden muß, wahrgenommen. Die Leistungseinbußen der Patienten in der einfacheren Bewegungsbedingung wären damit eher durch ein Problem der Fokussierung der Aufmerksamkeit als durch ein Problem der Response-Choice verursacht.

Gegen eine reine Aufmerksamkeitshypothese spricht jedoch, daß bei der Verarbeitung der verrauschten Routen von Bedingung B, die genauso viele Ablenkungen bieten wie die „echten“ Labyrinth, in den Zeitparametern nach der Startzeit kein Zuwachs gegenüber der Verarbeitung der „nackten“ Routen (A) und gegenüber den Kontrollprobanden erkennbar war. Es muß sich folglich, wenn es ein Wahrnehmungsproblem ist, um eines, das speziell Handlungsalternativen betrifft, handeln. Die Folge dieses Problems ist jedenfalls bei der einfachen Bewegungsbedingung, daß die, zumindest in der Startzeit, angepaßt an die Reizschwierigkeit gebildeten mentalen Repräsentationen nicht mehr zur adäquaten Steuerung der Labyrinthlösung ausgenutzt werden können. Wird dagegen in der schwierigeren Motorbedingung die Aufmerksamkeit von der Topographie des Labyrinthes weg auf die Bewegungssteuerung gerichtet, dann scheinen die zuvor oder in Pausen gebildeten mentalen Repräsentationen ausreichend für eine adäquatere Leistung zu sein.

Der Effekt einer Verbesserung in der schweren Motorbedingung ist nicht mehr nachweisbar, wenn die Patienten neuroleptisch behandelt werden. Trifft die formulierte Hypothese der leistungsförderlichen Aspekte einer Fokussierung der Aufmerksamkeit auf die Bewegung zu, dann müßte bei diesen Patienten die Behandlung zu Störungen in der Allokation von Aufmerksamkeitsressourcen führen. Dieses bewirkt dann die gleiche Überflutung mit wahrgenommenen Reaktionsalternativen wie in der einfachen Motorbedingung.

Nun ist aber aus den Ergebnissen aus Experiment 1 bekannt, daß eine neuroleptische Behandlung die Störung der Response-Choice reduziert. Diese Verbesserung ist bei den behandelten Ersterkrankten in den Labyrinthaufgaben jedoch nicht zu erkennen. Allerdings ist die Dauer der neuroleptischen Behandlung bei der ersterkrankten Gruppe nur kurz und die Auswirkungen der Therapie auf Response-Choice-Subprozesse reichen noch nicht aus, um die fehlerfreie Bearbeitung komplexerer Aufgaben zu gewährleisten. Für diese Annahme spricht, daß bei langzeitmedizierten Patienten, die der Untersuchung von Krieger, Lis und Gallhofer (1998) die Aufgaben der vorliegenden Versuchsanordnung bearbeiteten, die Labyrinthbearbeitung mit dem kleinen Cursor

weitestgehend intakt war. Dies weist auf eine Verbesserung der Störung der Response Selektion hin. Jedoch hatten diese Patienten extreme Probleme mit Labyrinthlösungen in der schwierigen Bewegungsbedingung. Diese wurden von Krieger, Lis und Gallhofer durch Störungen eines ‚supervisory Systems‘ erklärt. Eine der Aufgaben dieses kontrollierenden Systems ist das Zuweisen begrenzter Aufmerksamkeitsressourcen.

Zusammenfassend lassen sich die Befunde von Experiment 2 dahingehend interpretieren, daß auch bei der Verarbeitung komplexer visueller Reize vermutlich Störungen der Response Selektion auftreten. Jedoch scheinen diese Störungen stark von der Wahrnehmung von Verhaltensalternativen abhängig zu sein. Schränkt man deren Wahrnehmung ein, indem man durch die gestellte Aufgabe die Aufmerksamkeit umfokussiert wird, verbessert sich die Leistung.

Die Umfokussierung scheint durch neuroleptische Substanzen gestört zu werden. Dies führt zu einer Verschlechterung bei Aufgaben, die eine Fokussierung der Aufmerksamkeit dringend erfordern. Wie das Beispiel der länger neuroleptisch behandelten Patienten zeigt, reicht eine Verbesserung der Störungen der Response Selektion nicht aus, um die möglicherweise neuroleptisch induzierten Probleme bei der Kontrolle von Aufmerksamkeitsressourcen zu kompensieren.

Die in den Aufgaben des Labyrinthparadigmas zu beobachtenden Effekte deuten auf eine komplizierte Balance zwischen Wahrnehmungs-, Aufmerksamkeits- und handlungsorientierten Prozessen hin. Insbesondere ist die Frage von Interesse, ob zwischen der Wahrnehmung von Handlungsalternativen und der Wahrnehmung allgemein ablenkender Reize unterschieden werden muß. Dies erfordert jedoch verfeinerte Untersuchungsanordnungen, möglichst sogar mit simultaner Erfassung zusätzlicher Meßgrößen der beteiligten Prozesse, wie z.B. von ERP-Parametern.

Was die in der vorliegenden Untersuchung angestrebte Weiterentwicklung von Auswertungsstrategien für Labyrinthmessungen angeht, hat sich die hier vorgestellte Methodik als nützlich erwiesen. Die dargestellten Effekte wären auf der Basis der drei untereinander abhängigen Variablen „Route“, „Zeit“ und „Touch“ kaum isolierbar gewesen. Jedoch trifft das Experimentieren mit Labyrinthen der hier verwendeten Form auf eine grundsätzliche Grenze. Diese ist einmal durch die Tatsache gegeben, daß jedes präsentierte Labyrinth im testtheoretischen (Fricke 1972) Sinne jeweils nur ein Item darstellt. Da die Verarbeitung eines Labyrinthes zwar die Summe der Aktivität vieler

Schleifen von Prozessen ist, und die Dauer der Labyrinthlösung als die Summe der Zeitverbräuche dieser Schleifen angesehen werden kann, ist dieses einzelne Item wesentlich reliabler als etwa eine einzelne Stimulus-Response-Reaktionszeit. Jedoch ist seine Reliabilität bei weitem nicht hinreichend für eine präzise Erfassung der hier in Frage stehenden Prozesse (so lag die Korrelation der drei Basismeßgrößen bei den hier verwendeten Labyrinthen in 80 Wiederholungsmessungen bei gesunden Personen teilweise bei ca. .3; durch die hier vorgeschlagene Verfeinerung der Auswertungsmethodik konnte sie auf ca. .6 angehoben werden).

Will man die Labyrinth mit ihrer einzigartigen Oberflächenvalidität, d.h. der Möglichkeit, Realität im Labor zu simulieren, als wissenschaftliches Meßinstrument erhalten, müssen neue Stimulusanordnungen entwickelt werden. Eine davon könnte beispielsweise in einer „Itemisierung“ der Labyrinth bestehen, d.h. die Labyrinth werden aus vielen, nach gleichen Prinzipien geformten Teilen zusammengesetzt. Jedes dieser Teile stellt ein Item dar und kann auf richtige und falsche Lösung untersucht werden. Die Größen für eine statistische Auswertung über Gruppen und Bedingungen ergeben sich als Mittelwerte der Meßgrößen dieser Items. Mit diesen „Item“-Labyrinthen sind dann auch zur Beantwortung weiterer Fragestellungen, etwa der Untersuchung von Gedächtnisprozessen, neue Versuchsanordnungen, etwa des ‚hidden maze‘ (Karnath. et al. 1991), Doppelbelastungsaufgaben oder die simultane Messung von ERP (Sinsel 1999), sinnvoll möglich.

### 3.3 Experiment 3: Reaktionszeiten und bioelektrische Hirnsignale in Identifikations- und Klassifikationsaufgaben

#### 3.3.1 Einleitung

Das Ergebnis der Reaktionszeiterlegung von Experiment 1 auf der Basis der Annahme unabhängiger Teilprozesse ergab eine selektive Störung der Responseauswahl bei schizophrenen Patienten.

Das Ergebnis der Labyrinthaufgaben in Experiment 2 auf der Basis der Annahme eines schleifenförmigen Durchlaufens von Ketten elementarer Informationsverarbeitungsprozesse ergab einerseits wiederum Hinweise auf Störungen der Responseselektion bei schizophrenen Patienten. Andererseits konnte eine wesentliche Verbesserung der Leistung erreicht werden, wenn die Aufmerksamkeit auf motorische Teilaspekte der Aufgabe ausgerichtet wurde. Dies verhinderte die Wahrnehmung von aktuell weniger relevanten Responsealternativen, zwischen denen entschieden werden muß. Es ergibt sich daher die Frage, ob es die Responseselektion per se, oder ob es die Wahrnehmung von möglichen, aber irrelevanten Responsealternativen ist, die bei den Patienten betroffen ist. Im letzteren Falle konnte die Responseselektion völlig intakt sein, dauert aber aufgrund der erhöhten Zahl von Möglichkeiten, die geprüft werden müssen, länger.

Vorrangiges Ziel des 3. Experimentes der vorliegenden Arbeit ist es, Hinweise zu sammeln, die eine Entscheidung zwischen den beiden Hypothesen ermöglichen könnten. Dazu werden Identifikations- und Klassifikationsaufgaben eingesetzt.

Als Identifikationsaufgaben (Prinz 1990) werden die Ziffern 1-6 auf einem Bildschirm präsentiert. Sie sollen identifiziert werden, und eine entsprechende Reaktionstaste soll betätigt werden. Die Identifikation der Ziffern erfolgt automatisch (Shiffrin und Schneider 1977), d.h. ohne Anstrengung, schnell und mit annähernd der gleichen Reaktionszeit. Die erforderlichen Reizanalyseprozesse werden nicht bewußt (Sternberg 1996) und sind das Resultat extensiver Übung (Neuman 1984, Schneider, Pimm-Smith & Worden 1994). Die Ziffernidentifikationsaufgabe, in der immer wieder die gleichen Stimuli gezeigt werden, wird wahrscheinlich mit Hilfe der Aktivierung fest etablierter Schemata gelöst werden. Sie ist eine typische Wahlreaktionsaufgabe, von der man aus Experiment 1 weiß, daß bei unmedizierten ersterkrankten schizophrenen Patienten lediglich der Responseselektions-Subprozess betroffen ist. Es werden daher im Vergleich zu gesunden Personen verlängerte Reaktionszeiten erwartet.

Als Klassifikationsaufgabe soll die Zahl von 1-6 zufällig verteilten Punkten auf einem Bildschirm erfaßt und wiederum eine entsprechende Taste betätigt werden. Jeder Taste ist hier eine Vielzahl möglicher Reizrealisierungen in den einzelnen Zahlkategorien zugeordnet (Klassifizierungsaufgabe, Prinz 1990).

In Klassifikationsaufgaben müssen die Reizdisplays von den Probanden bei der Verarbeitung organisiert werden. Es ist bekannt (Mandler & Shebo 1982), daß dies bei 1-3 zufällig verteilten Punkten durch die Aktivierung der Schemata für Punkt, Linie und Dreieck geschieht. Bestandteil dieser Schemata sind damit wahrscheinlich auch die Ziffern „1“, „2“ und „3“. Größere Punktezahlen werden vermutlich vom Betrachter in diese Grundformen segmentiert und die entsprechenden Zahlen addiert.

Man kann annehmen (Abb. 3.3.1), daß der Betrachter die Punktemuster in Form eines mehrfachen, schleifenförmigen Durchlaufens einzelner Informationsverarbeitungsschritte organisiert. In jedem Durchlauf wird Reizinformation aufgenommen, identifiziert und kumuliert. Die Durchläufe werden solange fortgesetzt, bis das gesamte Reizdisplay bearbeitet ist, was wahrscheinlich mit einer Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus, eventuell von sakkadischen Augenbewegungen begleitet, verbunden ist (Cave & Wolfe 1990, Irwin & Andrews 1996).

Jeder einzelne Punkt in den Mustern ist potentiell reaktionsrelevant. Wenn schizophrene Patienten Probleme bei der Wahrnehmung und Einschätzung von Reaktionsalternativen haben, dann sollten sie länger für die Verarbeitung der Punktemuster brauchen. Dieser Effekt sollte sich mit jedem zusätzlichen Punkt um einen ähnlichen Betrag verstärken (‘Hick-Hyman-law’, Hick 1952, Hyman 1953).

Da auch die Klassifikationsaufgabe eine Wahlreaktionsaufgabe ist, können jedoch die Reaktionszeiten auch durch Responseselektionsprozesse verlängert sein.

Daher wird getrennt für die beiden Gruppen für jede der sechs Zahlbedingungen beider Aufgabentypen die Differenz der Reaktionszeiten berechnet. Sind die Differenzen bei den Patienten größer, kann man dies als Hinweis auf die Existenz der hypothetischen Störung bei der Wahrnehmung und Einschätzung von Reaktionsalternativen werten. Sind die Differenzen nicht verschieden, dann deutet dies auf eine isolierte Störung in Responseselektionsprozessen hin.

Die Akkumulation von Reizinformation und das Verschieben von Aufmerksamkeitsfoci kann man als verdeckte, kognitive Reaktion ansehen. Verdeckt ist hier als Gegensatz zu offen, motorisch gemeint. Aus den Arbeiten von Mandler zu ‘dot enumeration’-Aufgaben (Mandler & Shebo 1982) ist bekannt, daß 1-3 dargebotene Punkte automatisch zu offenen motorischen Reaktionen führen. Bei 4-6 Punkten sind eine und

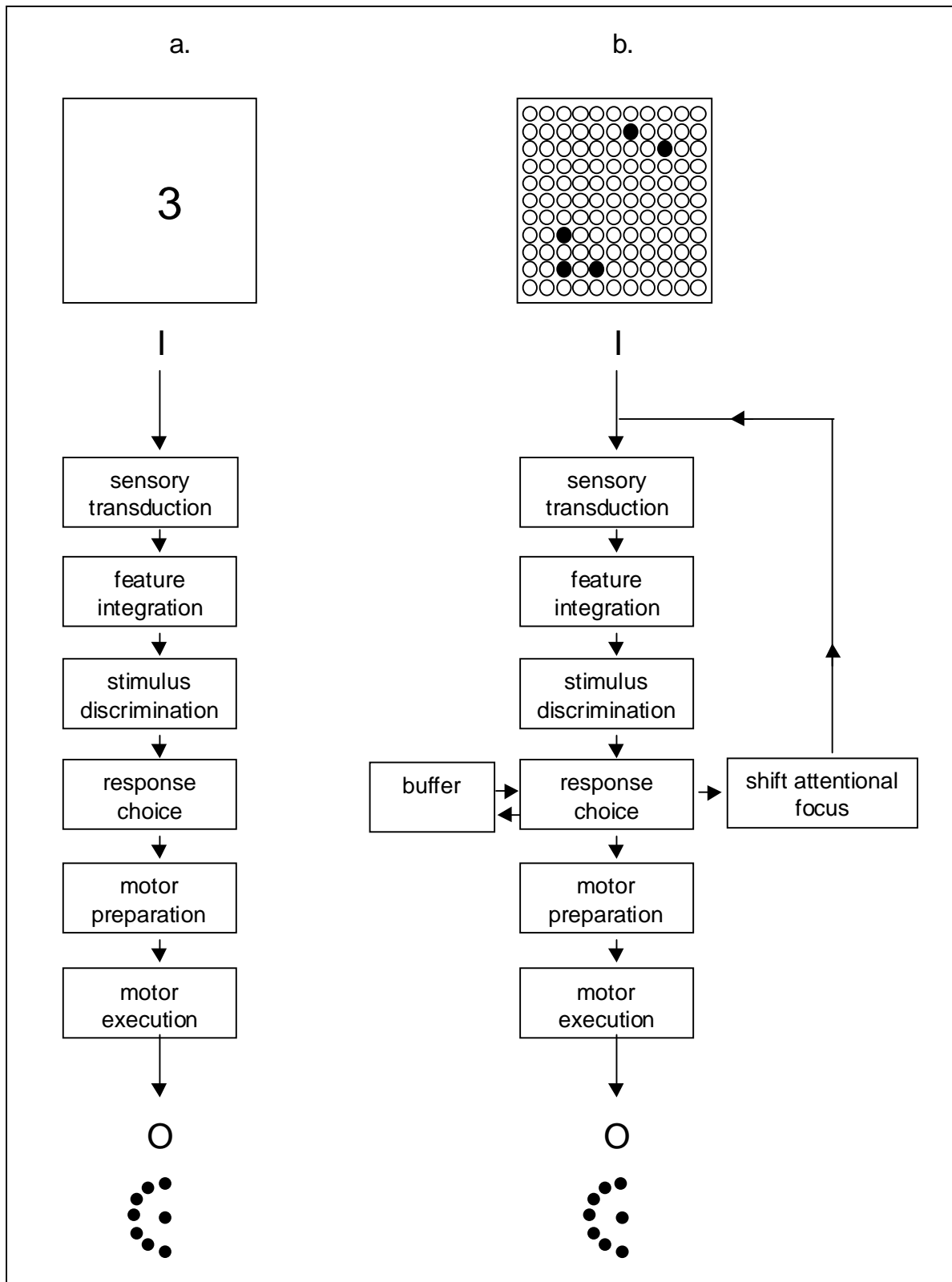


Abb. 3.3.1: Modell der Identifikations- (a) und Klassifikationsaufgaben (b)

manchmal auch zwei verdeckte Reaktionen dieser Art notwendig, bevor zu einer offenen Reaktion verzweigt wird.

Man kann vermuten, daß die Verzweigung Teil der Responseselektion ist (s. Abb. 3.3.1) Hier werden gerade neu aufgenommene mit kurzfristig im Arbeitsgedächtnis (Baddeley 1986) gespeicherten Informationen und den Wissen um längerfristige Pläne und Ziele kombiniert. Dem Ergebnis entsprechend wird entweder zur Vorbereitung einer motorischen Reaktion (overt action) oder zur Bufferung, Aufmerksamkeitsverschiebung und weiteren Informationssuche (covert actions) verzweigt.

In den Reaktionszeiten der Punktemusteraufgabe, bzw. in den RT-Differenzen zwischen den beiden Aufgabentypen, sollte sich dies in unterschiedlichen Zuwächsen der RT im Bereich von 1-3 und von 4-6 Punkten zeigen.

Falls die unmedizierten ersterkrankten schizophrenen Patienten Probleme bei der Initiierung der in der Bearbeitung größere Punktemengen notwendigen ‚covert actions‘, haben, dann sollten sie im Punktebereich von 4-6 höhere Zuwächse als die gesunden Personen aufweisen.

Reaktionszeitanalysen erlauben lediglich eine indirekte Beobachtung des Verhaltens hypothetischer kognitiver Teilprozesse. Mit Hilfe der simultanen Erfassung von ERP sollte zusätzliche Information über deren Aktivität zu erhalten sein. Daher werden die Identifikations- und Klassifikationsaufgaben unter gleichzeitiger Messung von topographischen (21-Kanal) EEG durchgeführt.

Wie unter in der vorliegenden Arbeit unter Punkt 2.3.3 ausgeführt ist die Kontrolle von Augenbewegungen ein generelles Problem der kognitiven ERP-Forschung. Bei der Untersuchung von schizophrenen Patienten können die gewählten Methoden erheblichen Anlaß zu Alternativerklärungen für die beobachteten Effekte geben. Daher werden in den Untersuchungen von Experiment 3, um die in Frage stehenden kognitiven Prozesse nicht zu stören, die Patienten nicht über ihre Augenbewegungen informiert. Entstandene Artefakte werden vor der weiteren Auswertung mit einem eigens entwickelten non-parametrischen Verfahren (siehe 3.3.2) aus den EEG eliminiert.

Auch Experiment 3 setzt die Suche nach Mustern selektiv betroffener Teilprozesse bei ersterkrankten, neuroleptika-naiven paranoid schizophrenen Patienten fort. Um zu zeigen, daß die hier gefundenen Störungsmuster in Reaktionszeiten und ERP spezifisch für diese Gruppe sind, wird zusätzlich eine Stichprobe von Patienten mit der Diagnose einer Zwangsstörung (‚obsessive compulsive disorder‘, OCD) untersucht. Die Stichprobe der Zwangspatienten wurde ausgewählt, da man bei dieser Erkrankung



ebenfalls vom Vorliegen kognitiver Störungen, die jedoch wesentlich diskreter sind als bei schizophrenen Patienten, ausgehen kann. Auch hier werden Dysfunktionen des orbito- und dorsolateralen frontalen Kortex, verbunden mit Störungen des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit sowie des serotonergen und dopaminergen Systems, diskutiert (Martinot et al. 1990, Schmitke et al. 1998, Purcell et al. 1998, Beers et al. 1999, Clayton, Richards & Edwards 1999). Eine umfassendere Darstellung dieser Diskussion und auch eine Einordnung der sich in der vorliegenden Arbeit ergebenden Resultate würde den Rahmen der Arbeit sprengen. Es wird daher darauf verzichtet. Die OCD-Stichprobe dient hier nur dem Zweck zu prüfen, ob mit der vorgeschlagenen Forschungsstrategie spezifische Muster gestörter Teilprozesse gesichert werden können.

### 3.3.2 Methode

#### Stichprobe 1: Neuroleptika-naive, ersterkrankte schizophrene Patienten

Insgesamt wurden 29 rechtshändige (Annett 1967) Patienten untersucht, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung bis auf das Dauerkriterium die diagnostischen Kriterien des DSM IV (1994) für eine paranoid schizophrene Störung (295.3) erfüllten. Sämtliche Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Zentrum für Psychiatrie, Universität Giessen erstmalig stationär aufgenommen und erlebten ihre erste klinisch manifeste Krankheitsepisode. Keiner dieser Patienten wurde bisher jemals mit neuroleptischen Substanzen behandelt. Alle Patienten waren über die Ziele der Untersuchung informiert und gaben die Zustimmung für ihre Teilnahme freiwillig.

Sieben dieser Patienten mußten aus der Untersuchung ausgeschlossen werden, da sie im weiteren Verlauf entweder das Dauerkriterium für die Diagnose einer schizophrenen Störung nicht erfüllten und als schizophreniforme Störung (295.4), bzw. als kurze psychotische Episode (298.8) klassifiziert werden mußten oder der weitere Verlauf die Diagnose einer schizoaffectiven Erkrankung (295.7) wahrscheinlicher machten.

Drei Patienten verweigerten während der Vorbereitung der Untersuchung, bzw. während der Untersuchung eine weitere Teilnahme.

Ein weiterer Patient wurde aus der Datenanalyse ausgeschlossen, da seine EEG-Messungen in derartig hohem Maße durch Bewegungsartefakte kontaminiert waren, daß eine Auswertung nicht möglich erschien.

Für jeden der verbleibenden 18 first-onset Patienten wurde nach ein Geschlecht, Alter, Ausbildungsjahren und -abschluß, Raucher vs. Nichtraucher parallelisierter gesunder, rechtshändiger Kontrollproband rekrutiert. Die Kontrollpersonen erhielten für ihre Teilnahme einen Betrag von DM 40,-. Keiner der Kontrollen wies eine individuelle oder Familiengeschichte psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen auf.

Beide Gruppen beinhalten 10 Männer und 8 Frauen. Das mittlere Alter der schizophrenen Patienten ( $23.4 \text{ Jahre} \pm 4.0$ ) unterschied sich nicht signifikant vom Alter der gesunden Kontrollpersonen ( $24.7 \text{ Jahre} \pm 2.3$ , unabhängiger t-Test:  $t = 1.16$ ,  $p = .253$ ). Die Schwere der Psychopathologie in der Gruppe der schizophrenen Patienten wurde für die Positivsymptomatik mit Hilfe der SAPS (Andreasen 1984a), für die Negativsymptomatik mit der SANS (Andreasen 1984b) erhoben. In der SAPS (ergab sich für die Positivsymptomatik ein mittlerer Punktwert von  $37.2 (\pm 18.4)$ , für die Negativsymptomatik in der SANS ein mittlerer Punktwert von  $36.8 (\pm 20.6)$ ).

#### Stichprobe 2: Zwangspatienten<sup>2</sup>

Es wurden 20 Patienten mit einer Zwangserkrankung eingeschlossen. Die nach den Kriterien des DSM-III-R (APA 1987) gestellte Diagnose wurde mit Hilfe eines strukturierten klinischen Interviews überprüft (SKID, Spitzer et al. 1984, deutsche Übersetzung von Wittchen et al. 1988). Alle Patienten waren aufgrund der Zwangserkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung stationär in der Psychiatrischen Universitätsklinik, Freiburg in Behandlung. Die Schwere der Zwangssymptomatik wurde mit Hilfe der Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS, 10-Item, Goodman et al. 1989, deutsche Übersetzung von Büttner-Westphal und Hand 1991) eingeschätzt. Nur Patienten mit einem YBOCS-Wert von mindestens 16 Punkten wurden eingeschlossen. EEG, EKG, Gehirn-CAT-Scans waren bei allen Patienten unauffällig. Nur Patienten mit einem mindestens durchschnittlichen prämorbidem Intelligenzquotienten ( $IQ > 90$ , erfaßt mit dem MWTB von Lehrl 1977) wurden inkludiert. Alle Patienten gaben nach einer Aufklärung über die Ziele und Methoden der geplanten Untersuchung ihr freiwilliges Einverständnis zur Teilnahme.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Patienten seit mindestens sieben Tagen ohne psychopharmakologische Behandlung.

---

<sup>2</sup> Diese Patienten wurden im Rahmen eines von Prof. Dr. F. Hohagen geleiteten Forschungsprojektes an der Psychiatrischen Universitätsklinik, Freiburg untersucht. Für die freundliche Unterstützung sei Prof. Dr. F. Hohagen gedankt.

Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 12.4 Jahre ( $\pm 10.3$ ). Bei der Bewertung der Schwere der Zwangssymptomatik ergab sich ein mittlerer Y-BOCS Wert von 25.5 ( $\pm 6.2$ ), mit 11.8 Punkten ( $\pm 3.7$ ) für Zwangsgedanken und 13.6 Punkten ( $\pm 3.3$ ) für Zwangshandlungen. Mit Hilfe der Clinical Anxiety Scale (CAS, Snaith et al. 1982) wurde die Angstsymptomatik bewertet, die einen mittleren Wert von 9.1 ( $\pm 4.8$ ) ergab. Zusätzlich wurde mit Hilfe der Hamilton Skala (HAMD, 21 Item, Murphy et al. 1982) die Schwere depressiver Symptome eingeschätzt. Der mittlere Wert liegt bei 16.8 Punkten ( $\pm 9.5$ ). Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde bei 6 Patienten die Zusatzdiagnose einer sekundären Depression (major depression nach DSM III-R) gestellt.

Für jeden der Patienten (OCD) wurde ein nach Alter, Geschlecht und Schulbildung gematchter Kontrollproband (KG) untersucht. Beide Gruppen bestanden aus jeweils 10 Männern und Frauen. Beide Gruppen waren von vergleichbarem Alter (KG:  $31.1 \pm 9.3$ , OCD  $31.8 \pm 9.2$ , unabhängiger t-Test:  $t=0.272$ ,  $p=.787$ ). Alle untersuchten Personen waren Rechtshänder (Edinburgh Inventory, Oldfield 1971).

Weder bei den Kontrollprobanden noch bei deren Erstgrad-Angehörigen ergab sich ein Hinweis auf das Vorliegen einer psychiatrischen oder neurologischen Erkrankung. Alkohol- oder Drogenmißbrauch waren ein Ausschlusskriterium bei der Rekrutierung der Probanden. Die Kontrollprobanden erhielten eine geringe finanzielle Entschädigung für die Teilnahme an der Untersuchung.

### Untersuchungsprozedur

Die Untersuchungen fanden in einem elektromagnetisch und akustisch abgeschirmten, verdunkelten Raum statt. Die zuvor mit EEG- und EOG-Elektroden präparierten Probanden nahmen vor einem 1.5m entfernten und in 50 cm Höhe aufgestellten Computerbildschirm (17", 800x600 Pixel) in einem Entspannungsstuhl Platz. Der rechte Arm der Probanden lag entspannt auf einem in der Höhe verstellbaren, fahrbaren schmalen Tisch, in den eine Ruhetaste und um diese, halbkreisförmig verteilt, sieben Reaktionstasten eingelassen waren (Abstand Ruhetaste – Reaktionstasten: 4 cm). Letztere entsprachen den Zahlbedingungen der in der vorliegenden Arbeit verwendeten experimentellen Paradigmen. Die „1“-Taste lag zum Körper der Probanden hin, die „7“ vom Körper weg. Alle Reaktionstasten konnten von der Ruhetaste aus durch eine Bewegung des Zeigefingers, resp. des Handgelenks, erreicht werden. Eine Bewegung des Unterarms war nicht nötig.

Die Probanden waren darüber informiert, daß sie mittels einer Infrarotvideokamera beobachtet wurden. Außerdem konnten sie jederzeit über ein Raummikrophon Kontakt mit dem Versuchsleiter aufnehmen. Dieser wiederum konnte über einen Raumlautsprecher Anweisungen geben.

Vor dem Start der Aufgaben hatten die Probanden mindesten 10 min Zeit an die Bedingungen des Untersuchungsraumes zu adaptieren.

Auf dem hellblauen Computerbildschirm war als Fixationshilfe permanent ein quadratischer Rahmen zu sehen. Innerhalb dieses Rahmens wurden die hier verwendeten Identifikations- und Klassifikationsaufgaben präsentiert (s. Abb. 3.3.2).

Als Identifikationsaufgaben wurden die Ziffern 1-7 in schwarzer Farbe verwendet. Entsprechend der gezeigten Zahl sollte eine der Reaktionstasten betätigt werden. Dabei waren die Zahlen 1-6 mit jeweils 16 Prozent gleichwahrscheinlich. In 4% der Stimuli wurde die Zahl „7“ als Catchtrials dargeboten.

Als Klassifikationsaufgabe wurden zufällig verteilte Punktemuster dargeboten. Die Zahl der Punkte sollte erfaßt und eine entsprechende Reaktionstaste betätigt werden. Die Reihenfolge und Verteilung der Zahlklassen entsprach exakt der der Identifikationsaufgabe. Als Stimuli wurde im Fixationsrahmen eine Matrix aus 11x11 Kreisen gezeigt, von denen schwarz 1-7 ausgefüllt waren. Auf der Basis von Voruntersuchungen mit gesunden Personen waren aus den möglichen Realisationen von Punktemustern in jeder Reizklasse 121 Muster ausgewählt worden, die für die Bedingungen 1-3 als ein, und für die Bedingungen 1-4 als zwei Cluster wahrgenommen wurden. Die Reihenfolge dieser 121 Realisationen war zufällig.

Die einzelnen Trials begannen, wenn die Probanden ihren Zeigefinger auf der Ruhetaste positioniert hatten. Danach startete ein Interstimulusintervall von 2-5s. An dessen Ende wurden im Fixationsrahmen die Aufgabenreize gezeigt. Deren Präsentation endete, wenn die Probanden ihren Finger von der Ruhetaste hoben, dauerte aber mindestens 100 ms. Danach berührten die Probanden die Reaktionstaste und bewegten ihren Zeigefinger zurück zur Ruhetaste.

Benötigten die Probanden weniger als 3s für Loslassen der Ruhetaste und Rückführung des Zeigefingers, wurde das Interstimulusintervall entsprechend verlängert.

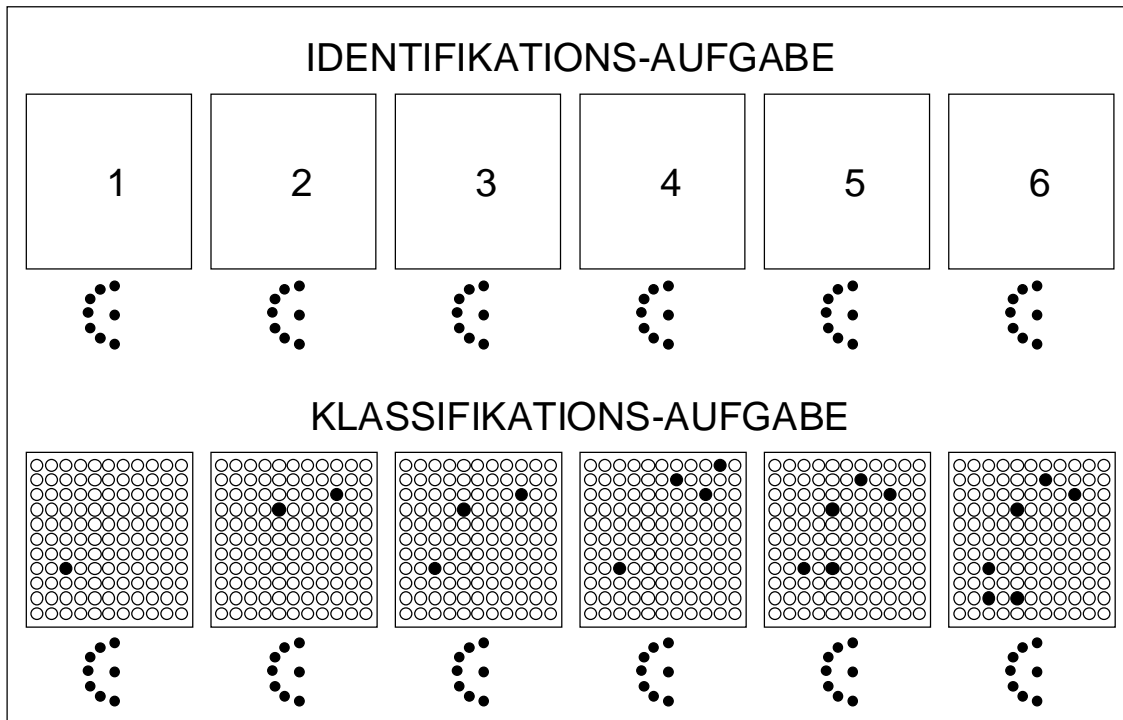


Abb. 3.3.2: Stimuli der Identifikationsaufgabe und Beispiele für die Stimuluskategorien der Klassifikationsaufgabe in den sechs Zahlbedingungen zusammen mit der halb-kreisförmigen Anordnung der Reaktionstasten um die Ruhetaste

Als Reaktionszeiten wurden erfaßt die Fingerhebezeit vom Reizonset bis zum Verlassen der Ruhetaste und die Bewegungszeit vom Verlassen der Ruhetaste bis zum Erreichen der Reaktionstaste.

Die Probanden waren instruiert, die Ruhetaste erst zu verlassen, wenn sie die Ziffer oder Punktezahl klar erkannt hatten.

Am Anfang der Untersuchung wurden die Probanden gebeten, Augenbewegungen möglichst zu vermeiden und den Fixationsrahmen entspannt im Blickfeld zu halten. Während der Untersuchung wurde keine weitere Rückmeldung über die Augenbewegungen gegeben, da eine Beeinflussung der in den verwendeten Aufgaben involvierten kognitiven Prozesse durch die zusätzliche Aufgabe der Augenbewegungskontrolle vermieden werden sollte (siehe Krieger et al. 1995).

Wurden vermehrt Körper- und/oder Augenbewegungen erkennbar oder zeigten die Probanden Anzeichen der Ermüdung, wurde die Untersuchung unterbrochen und erst nach einer Pause, die meist mit einer Unterhaltung zwischen Proband und Versuchsleiter gefüllt wurde, fortgesetzt.

Die Probanden konnten zusätzlich die Geschwindigkeit der Reizreihenfolge beeinflussen, indem sie die Rückführung des Zeigefingers auf die Ruhetaste verzögerten.

In beiden Aufgabentypen wurden jeweils 50 auswertbare Trials für die Zahlbedingungen 1-6 gesammelt. Während der Untersuchungen wurden lediglich Trials, die durch grobe Kopfbewegungen oder durch Schluckartefakte gekennzeichnet waren zurückgewiesen. Für diese wurden zusätzliche Reize gezeigt.

Die Untersuchung begann stets mit der Identifikationsaufgabe, deren erste Hälfte zur Gewöhnung an die Versuchsanordnung und zur Einübung der Reaktion verwendet wurde. Zwischen Identifikations- und Klassifikationsaufgaben wurde eine Pause von mindestens 10 min gemacht.

#### Datenerfassung und Datenaufbereitung

##### Stichprobe 1:

Ag/AgCl-Elektroden wurden an den 21 Positionen des 10-20-Systems mit Collodion auf dem Skalp befestigt. Zur Erfassung von Augenbewegungen wurden zusätzlich links und rechts Ag/AgCl-Elektroden an den äußeren Augenkanthi, unter den Augen und auf dem Nasion-Inion-Kreis unterhalb Fp1 und F7, resp. Fp2 und F8 (F7', Fp1', Fp2' und F8') geklebt. Alle 29 Elektroden, deren Übergangswiderstand kleiner 5 kOhm war, wurden gegen die verbundenen Mastoide abgeleitet.

Die mit Hilfe eines 32-Kanal Synamps-Verstärker (Neuroscan) erfaßten Biosignale (Verstärkung .03  $\mu\text{V/bit}$ , untere Grenzfrequenz DC, obere Grenzfrequenz 100 Hz) wurden mit 1000 Hz digitalisiert (16 Bit) und zur Speicherung auf 200 Hz downsampled. Speicherung, Reaktionszeitmessung (Genauigkeit 5 ms) und Versuchsteuerung (Reizdarbietung, Online-Darstellung des EEG und Steuerung der Synamps-Verstärker) erfolgte mittels eines VME-Bus Prozeßrechners auf Motorola-68060 Basis.

##### Stichprobe 2 :

Ag/AgCl-Elektroden wurden an den 21 Positionen des 10-20-Systems mit Collodion auf dem Skalp befestigt. Zur Erfassung von Augenbewegungen wurden zusätzlich links und rechts Ag/AgCl-Elektroden an den äußeren Augenkanthi, sowie infra- und supra-orbital am rechten Auge fixiert. Mit Hilfe dieser Kanäle wurde bipolar das vertikale und

horizontale EOG erfaßt. Es wurde gegen die verbundene Mastoide als Referenz abgeleitet.

Die 21 EEG-Kanäle und die beiden EOG wurden mittels eines WALTER-GRAPHTEK FV 200 Biosignalverstärkers (50000x, 0.016 - 80 Hz, -3dB, -6 dB/Oktave) verstärkt und mit einer 12 Bit-Wandlerkarte mit 200 Hz digitalisiert (Auflösung .0977  $\mu\text{V/bit}$ ).

Speicherung, Reaktionszeitmessung (Genauigkeit 5 ms) und Versuchsteuerung (Reizdarbietung, Online-Darstellung des EEG und Steuerung der EEG-Verstärker) erfolgte mittels eines VME-Bus Prozeßrechners auf Motorola-68030 Basis.

Um Effekte der Elektrodrift zu eliminieren, wurden die Biosignaldaten vor der weiteren Aufbereitung und Auswertung mit einem phasengetreuen Hochpass von .05 Hz gefiltert. Da alle in der vorliegenden Arbeit interessierenden Biosignalphänomene eine Frequenz von wahrscheinlich 10-15 Hz nicht übersteigen, wurde gleichzeitig mit einer Grenzfrequenz von 20 Hz tiefpassgefiltert. Beide Filter hatten eine Flankensteilheit von mit -12dB/Oktave und Butterworth-Charakteristik.

Da die Probanden während der Untersuchung keine Anstrengungen unternahmen ihre Augenbewegungen zu kontrollieren und auch keine Rückmeldung darüber erhielten, sind die EEG-Messungen erheblich mit Augenbewegungen kontaminiert. So werden bei den Patienten in nahezu 100% der Reizdarbietungen Zwinkerartefakte erkennbar, die gehäuft in zeitlicher Nähe der Fingerhebezeit auftreten. Aber auch bei den gesunden Kontrollprobanden sind 40-80% der Trials artefaktkontaminiert. Ohne eine rechnerische Beseitigung dieser Artefakte ist es nicht möglich aus den EEG-Daten kognitionsbezogene Signale zu schätzen. In der Literatur der letzten Jahre wurden zu diesem Zweck zahlreiche Ansätze vorgestellt. Diese beruhen letztlich alle auf der von Gratton, Coles und Donchin 1983 eingeführten Subtraktionsmethode. Das gemessene EEG wird hier als eine Summe aus wahren, nicht artefaktkontaminiertem EEG und - aufgrund der Entfernung der Elektrode von den Augen – abgeschwächten Augenbewegungspotentialen aufgefaßt. Das artefaktfreie EEG kann daher im Prinzip durch Subtraktion verschiedener, beispielsweise vertikaler und horizontaler, gewichteter EOG-Registrierungen geschätzt werden. Die Gewichte werden durch parametrische, lineare multiple Regressionsansätze bestimmt. Die Subtraktionsmethode kann im Zeit- wie Frequenzraum, aber auch mit frequenz aufgelösten Daten durchgeführt werden. So erreichten Krieger et al. (1995) eine deutliche Verbesserung der Artefaktelimination, indem sie EOG- und EEG-Messungen mit Oktav-Filterbänken in jeweils mehrere

Zeitreihen zerlegten, die Korrektur in den einzelnen Frequenzbändern durchführten und die Zeitreihen dann wieder aufaddierten.

Der Nachteil des von Krieger et al. (1995) vorgestellten Verfahrens, wie aber auch von allen auf parametrischen Regressionsansätzen beruhenden Subtraktionsmethoden, ist, daß für eine vollständige Beseitigung von Augenbewegungspotentialen im EEG für jeden Meßzeitpunkt präzise Gewichte benötigt werden. Regressionskoeffizienten jedoch können nur den mittleren Zusammenhang über viele Meßzeitpunkte hinweg genau abbilden.

Man stelle sich beispielsweise eine EOG-Registrierung vor, die nur von Zeit zu Zeit Zwinkerartefakte enthält, die das Skalppotentialfeld kontaminieren. Ansonsten werden lediglich Ausschläge erkennbar, die auf Einstreuungen frontaler EEG-Aktivität, Stirnmuskelaktivität und Meßrauschen zurückzuführen sind und nicht durch Augenbewegungen verursacht werden. Errechnet man Regressionsgewichte zur Abschätzung des Einflusses von Augenbewegungen auf die einzelnen EEG-Kanäle über die gesamte Länge der Zeitreihen, dann werden diese Gewichte überproportional durch die großen Werte in der EOG-Registrierung, d.h. durch die Zwinker, bestimmt. Die gewichtete Subtraktion der Zeitreihen voneinander führt dann zu einer Unterschätzung des Einflusses der Augenbewegungen zu Zeitpunkten, wo diese wirklich auftreten und zu einer negativ gewichteten Addition von frontaler Aktivität zu Zeitpunkten an denen sich die Augen nicht bewegten.

Als vermeintliche Lösung für dieses Problem könnte man eine Verkürzung der Zeitreihen ansehen. Da biologische Zeitreihen aber meist durch relativ langsame Frequenzen dominiert werden, d.h. ein großer Varianzanteil durch wenige Frequenzen erklärt wird, und Korrelationen von der Phasenlage dieser Frequenzen abhängig sind ergibt sich das Problem des Overfittings, d.h., die Zusammenhänge werden massiv überschätzt. Dieses Problem wird noch verschärft, indem ein einzelner oder wenige Prädiktorkanäle meist nicht ausreichen, um alle auftretenden Bewegungen der beiden Augen zu erfassen.

Einen Ausweg aus dem Dilemma stellt die Verwendung nonparametrischer Regressionsansätze dar (Härdle 1989, Krieger in prep.). Bei der nonparametrischen Regression werden die Messungen des Kriteriums ( $y$ , EEG) nach der Größe des Prädiktors ( $x$ , EOG) sortiert. Die sortierte Meßwertreihe wird geglättet. Dabei kann ein einfaches moving average mit gleicher Gewichtung der einzelnen Summanden oder auch verschiedene Kernels Verwendung finden. Nach der Glättung werden die Kriteriumswerte an ihren Ausgangszeitpunkt zurücksortiert. Die dadurch entstandene Zeitreihe ist der



Anteil des Kriteriums (EEG), der durch den Prädiktor (d.h., die Augenbewegungsregistrierung, EOG) erklärt wird. Er wird vom Roh-EEG subtrahiert. Bei mehr als einem Prädiktorkanal wird die Prozedur mit dem entstandenen Residuum als Kriterium wiederholt.

Zur Erprobung dieser Methode führten wir Simulationsrechnungen und Analysen an unterschiedlich stark mit Artefakten kontaminierten EEG durch (Krieger in prep.). Dabei zeigte sich, daß der durchschnittliche quadratische Fehler des korrigierten EEG deutlich kleiner als bei der bisher von uns verwendeten, parametrischen Methode mit frequenz aufgelösten Zeitreihen (Krieger et al. 1995) ist.

Bei empirischen Daten erhielten wir die beste Artefaktelimination, indem wir als Prädiktoren die Biosignale von linken und rechten äußeren Augenkanthi, und linker und rechter infraorbital Ableitung sowie die Differenzpotentiale F7-F7', Fp1-Fp1', Fp2-Fp2' und F8-F8' verwendeten. Die letzteren vier Kanäle gingen als Differenzen in die Berechnungen ein, da an den Positionen auf dem Nasion-Inion-Kreis aufgrund des „conductional smearing“ von Potentialfeldern mit einem erheblichen durch zerebrale Aktivität verursachten Varianzanteil zu rechnen ist. Die Differenzpotentiale dagegen sind proportional zu lokalen Quellen, die an diesen Ableiteorten wahrscheinlich nicht auf die Polarisierung kortikaler Kolumnen zurückzuführen sind (s.2.2).

In den Daten von Stichprobe 2 wurde bipolar vertikal-EOG und horizontal-EOG gemessen. Die non-parametrische Artefaktelimination beruhte daher nur auf diesen beiden Kanälen, was die Interpretierbarkeit der Biosignale an den Elektroden F7, Fp1, Fpz, Fp2 und F8 einschränkt.

Vor der weiteren Analyse wurden die derart artefaktbereinigten Daten einer visuellen Inspektion durch einen erfahrenen Auswerter unterzogen. Alle EEG-Abschnitte mit Muskelartefakten oder nicht beseitigten Augenbewegungseinstreuungen – im Mittel in den beiden untersuchten Gruppen weniger als 5% der Aufzeichnungsdauer - wurden markiert und von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

In die Auswertung für die vorliegende Arbeit gingen für die Zahlbedingungen 1-6 die letzten 25 artefaktfreien Trials der Identifikations- und die ersten 25 artefaktfreien Trials der Klassifikationsaufgabe ein. Es wurde erwartet, daß derart Effekte der Einübung der Reaktionsbewegungen und der Ermüdung minimiert sind.

Die ausgewählten Trials wurden zur Schätzung des kognitionsbezogenen Anteils im EEG in Bezug auf den Stimulusonset geaveraged. Parallel dazu wurde auch ein Averaging in Bezug auf den Zeitpunkt des Verlassens der Ruhetaste durchgeführt. Da die

Analyse dieser ERP für die Zeit vor dem Triggerpunkt ähnliche Ergebnisse erbrachte wie die der reizgetriggerten Potentiale und die responsegetriggerten Potentiale durch eher reizbezogene Deflektionen wie die P300 geprägt sind, wird in der vorliegenden Arbeit auf die Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet.

Um eine möglichst hohe Rauschunterdrückung zu erreichen wurden bei der ERP-Auswertung die Zahlbedingungen 1-3 und 4-6 in den beiden Aufgaben zusammen gefaßt.

Die räumliche Auflösung von referenzabhängigen Potentialdaten ist unabhängig von der Zahl der gemessenen Elektroden nur gering (Nunez et al. 1994, Nunez 1995). Daher wurden sie zusätzlich in Quellableitungen umgerechnet. Dabei wurde der von Perrin et al. (1987, 1989) vorgeschlagene Algorithmus auf der Basis sphärischer Splines mit einem durch Crossvalidierung bestimmten Glättfaktor  $\lambda=.000003$  verwendet. Die so errechneten Quellableitungen sind referenzfrei und erlauben auf der Basis der gemessenen 21 Elektroden zumindest grob eine Zuordnung der an den einzelnen Elektrodenpositionen erfaßten Biosignale zur Aktivität der darunterliegenden Kortexlappen.

Auf das traditionelle Ausmessen von Latenz und Amplitude der einzelnen Komponenten in den Biosignalen wurde weitgehend verzichtet, da es erfahrenen Auswertern, die nicht über die Zuordnung zwischen Kurven und Untersuchungsbedingungen informiert waren, nicht möglich war, eine hinreichend hohe Interraterreliabilität ( $r>.9$ ) zu erreichen. Statt dessen wurden die ERP- und Quellkurven graphisch (Heinze 1999) ausgewertet, d.h. für jeden Meßzeitpunkt wurde analog zum Probability-Mapping Duffy's (Duffy, Bartels & Burchfield 1981) eine Teststatistik berechnet. Dabei wurde getrennt für Identifikations- und Klassifikationsaufgaben zur Einschätzung der Effekte von Gruppenzugehörigkeit und Zahlbedingung eine 2x2 ANOVA (Gruppe x Zahl) mit Meßwiederholung auf den ersten Faktor an den einzelnen Ableitepositionen eingesetzt. Um Lateralisierungseffekte zu sichern, wurden die Differenzen zwischen homologen Elektrodenpositionen über den beiden Hemisphären berechnet, und die Differenzkurven ebenfalls varianzanalytisch (2x2-ANOVA, Gruppe x Zahl) ausgewertet. Zur genaueren Untersuchung von signifikanten Zeitabschnitten in diesen Varianzanalysen wurden analog zusätzlich Paarvergleiche zwischen den einzelnen Stufen des Untersuchungsdesigns mit Hilfe von t-Tests für unabhängige und abhängige Stichproben berechnet. Aufgrund des explorativen Charakters der vorliegenden Studie wurde auf eine Alpha-Adjustierung (Guthrie & Buchwald 1991, Blair & Karniski 1995) der Teststatistikkurven

verzichtet, jedoch wurden signifikante Unterschiede zwischen den Kurvenverläufen nur dann als relevant betrachtet, wenn sie in mehr als 20 aufeinanderfolgenden Meßzeitpunkten (100 ms) eine Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5% erreichten.

Gemittelte Potential- und Quellkurven sind stets das Resultat einer komplexen zeitlichen Überlagerung von (tonischen und phasischen) Deflektionen. Daher ist meist nicht zu entscheiden, ob die Amplitudenabnahme einer Deflektion auf eine „echte“ Reduktion der kortikalen Aktivität, oder auf eine Überlagerung von in ihrer Latenz variierenden Deflektionen mit umgekehrter Polarität zurückzuführen ist ('latency jitter'). Bei schizophrenen Patienten, die in Averages oft Amplitudenreduktionen der einzelnen Komponenten aufweisen, ist die Frage nach einer erhöhten Latenzvariabilität eine wichtige Alternativerklärung für beobachtete Effekte (Ford et al. 1994, Anderson et al. 1995a, 1995b, Röschke et al. 1996). Um zumindest eine grobe Entscheidungshilfe für diese bei Patienten-Kontrollprobanden-Vergleichen wichtige Frage zu erhalten, wurden im Frequenzbereich .05-4 Hz die Beträge der komplexen Einhüllenden (DeWeerd 1981) des Roh-EEG und der Roh-Quellableitungen berechnet und gemittelt. Durch Applikation des verwendeten Bandpasses wird der Rauschanteil im EEG vermindert und eine (sehr grobe) Abschätzung von Single-Trial-Signalen möglich (Ruchkin & Glaser 1978). Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen in den gemittelten Beträgen wurden analog zu der oben beschriebenen graphischen Auswertungsstrategie auf Signifikanz geprüft. Ergeben sich hier Amplitudenunterschiede zwischen Bedingungen, können reduzierte Amplituden in ERP und Quellen als eine relative Verringerung von Aktivität verstanden werden. Sind die Beträge an einem Meßzeitpunkt nicht verschieden, spricht dies eher für eine Überlagerung von Deflektionen unterschiedlicher Polarität im Average.

Bei der graphischen Auswertung auf der Basis von Teststatistiken für jeden einzelnen Meßpunkt können statistisch bedeutsame Unterschiede in höherfrequenten Deflektionen unerkannt bleiben. Daher wurden einzelne Deflektionen, die sich in den Grandaverages der einzelnen Bedingungen deutlich unterschieden, aber das Dauerkriterium in der „running“ ANOVA nicht erfüllten, am Computerbildschirm manuell vermessen. Diese Parametrisierung wurde nur in den Quellableitungen durchgeführt, da die einzelnen Komponenten hier eindeutiger topographisch zu fassen waren. Insbesondere wurden die der P100, und der N100 analogen Quelldeflektionen occipital (O1, O2) und inferotemporal (T5, T6) über beiden Hemisphären vermessen. Eine präzise Erfassung dieser beiden Komponenten erscheint von besonderer Bedeutung, da sie in der Lite-

ratur (Regan 1989) als Indikator für den Zeitpunkt, von den an visuelle Reizinformation kortikal verfügbar ist, angesehen werden. Da im Zeitbereich ihres Auftretens (80-150 ms nach Stimulusonset) die zeitliche und räumliche Überlagerung, die die späteren Komponenten kennzeichnet, noch gering ist, konnten diese beiden Komponenten mit hinreichender Reliabilität bestimmt werden. Ähnlich ist es für die N100- und P200-analogen Deflektionen an Cz, die in beiden Paradigmen die auf der Zeitachse am frühesten auftretenden gruppendifferenzierenden Biosignalphänomene darstellten.

Die Amplituden und Latenzen der manuell parametrisierten Deflektionen wurden mit Hilfe einer 2x2x2 Meßwiederholungsvarianzanalyse getrennt für die beiden Aufgabentypen statistisch analysiert (gesund vs. schizophrene, Zahlbedingungen 1-3 vs 4-6, linke vs. rechte Hemisphäre).

Unterschiede in Fingerhebezeit und Bewegungsdauer der für die ERP-Analyse ausgewählten Trial wurden ebenfalls getrennt für die beiden Aufgabentypen varianzanalytisch (2x6 ANOVA mit Meßwiederholung auf den zweiten Faktor) auf Signifikanz geprüft. Dabei wurden die sechs Zahlbedingungen in den einzelnen Paradigmen nicht weiter zusammengefaßt.

Auch bei sämtlichen Varianzanalysen wurde auf eine Alpha-Adjustierung aus den bereits genannten Gründen verzichtet. Die Zahl der Freiheitsgrade in den Meßwiederholungsfaktoren aller berechneten Varianzanalysen wurde nach Greenhouse und Geisser korrigiert.

### 3.3.3 Ergebnisse

#### 3.3.3.1 Stichprobe 1: Neuroleptika-naive, ersterkrankte schizophrene Patienten

##### Reaktionszeitergebnisse

Mittelwerte und Standardabweichungen der Fingerhebezeit für schizophrene Patienten (SC) und gesunde Kontrollprobanden (KG) in den sechs Zahlbedingungen von Identifikations- und Klassifikationsaufgabe sind in Abb. 3.3.3 dargestellt.

Für die Identifikationsaufgabe wird erkennbar, daß die Fingerhebezeit in beiden Gruppen über die Zahlbedingungen kontinuierlich größer wird ( $F(3,1, 106,0)=35,2, p<.001$ ). Über alle Zahlbedingungen hinweg benötigen die Patienten tendentiell mehr Zeit ( $F(1,$

34)=3.2,  $p=.085$ . Dieser Unterschied ist auf eine signifikante Interaktion zwischen dargebotener Ziffer und Gruppenzugehörigkeit zurückzuführen ( $F(3.1, 106.0)=4.1$ ,  $p=.008$ ). Je höher die Ziffer, desto größer wird der Unterschied zwischen den Gruppen. In der Bewegungszeit der Identifikationsaufgabe – nicht dargestellt – werden keine signifikanten Gruppenunterschiede erkennbar (Mittelwerte über Zahlbedingungen: KG: 669 ms  $\pm$  167.3, SC: 659 ms  $\pm$  194.1,  $F(1,34)=.028$ ,  $p=.859$ ). Jedoch nimmt die Bewegungszeit über die Zahlbedingungen hinweg in beiden Gruppen zu (1: 582 ms  $\pm$  140.4, 2: 641 ms  $\pm$  199.7, 3: 682 ms  $\pm$  212.7, 4: 636 ms  $\pm$  189.0, 5: 706 ms  $\pm$  255.7, 6: 733 ms  $\pm$  256.3,  $F(3.8, 128.6)=6.8$ ,  $p<.001$ ).

Auch in der Klassifikationsaufgabe steigt die Fingerhebezeit kontinuierlich mit der Zahl der dargebotenen Punkte in beiden Gruppen ( $F(2.1, 69.9)=523.7$ ,  $p<.001$ ). Auch hier wird eine Interaktion „Zahl“ x „Gruppe“ signifikant ( $F(2.1, 69.9)=4.1$ ,  $p=.020$ ). Je größer die dargebotene Punktezahl, desto länger im Vergleich zu gesunden Personen ist die

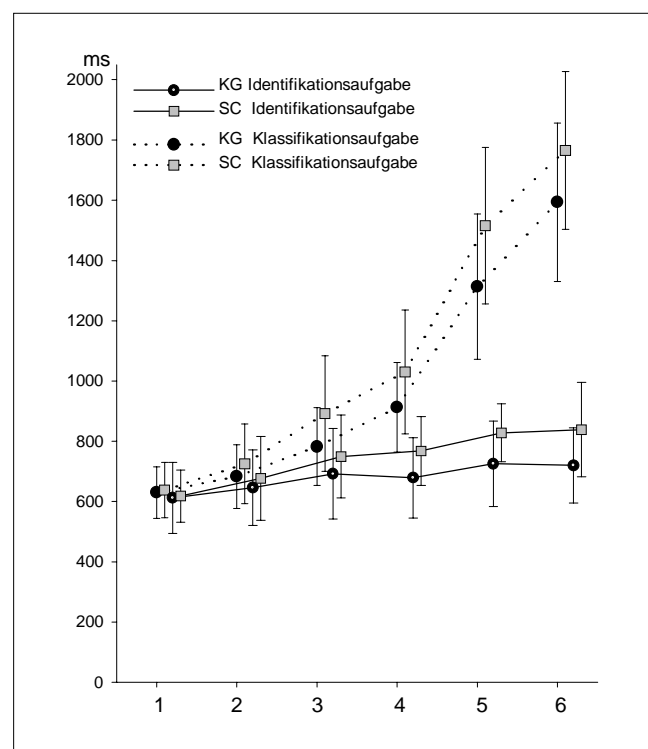


Abb. 3.3.3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Bewegungslatenzen in der Identifikations- (durchgezogen) und Klassifikationsaufgabe (gepunktet) in den sechs Bedingungen für die Neuroleptika-naiven, ersterkrankten schizophrenen Patienten (SC) und ihre gesunden Kontrollprobanden (KG)

Reizanalysezeit der Patienten. Dieser Effekt bildet sich auch im Vergleich der beiden Gruppen über die Punktezahlbedingungen hinweg ab ( $F(1,34)=4.2$ ,  $p=.049$ ).

In der statistischen Analyse der Bewegungszeiten während der Klassifikationsaufgabe – nicht dargestellt – werden keine statistisch relevanten Gruppenunterschiede erkennbar (Mittelwerte über Zahlbedingungen: KG: 605 ms  $\pm$  152.0, SC: 601 ms  $\pm$  192.5,  $F(1,34)=.006$ ,  $p=.940$ ). Wie in der Identifikationsaufgabe nimmt auch hier über die Zahlbedingungen hinweg die Bewegungszeit in beiden Gruppen zu (1: 509 ms  $\pm$  159.5, 2: 586 ms  $\pm$  195.5, 3: 639 ms  $\pm$  228.7, 4: 591 ms  $\pm$  181.9, 5: 645 ms  $\pm$  197.3, 6: 648 ms  $\pm$  190.3,  $F(3.4, 113.5)=10.7$ ,  $p<.001$ ).

In Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die Frage, ob Patienten aufgrund von Fehleinschätzungen der Reaktionsrelevanz einzelner Reizmerkmale oder, da die komplexeren Stimuli (4-6) Zwischenspeicherungs- und Aufmerksamkeitsumfokussierungsprozesse als "covert" Responses notwendig machen, mehr Zeit benötigen als die gesunden Personen. Um diese Frage zu entscheiden wurden die Differenzen der Fingerhebezeit zwischen Klassifikations- und Identifikationsaufgabe berechnet (Abb. 3.3.4).

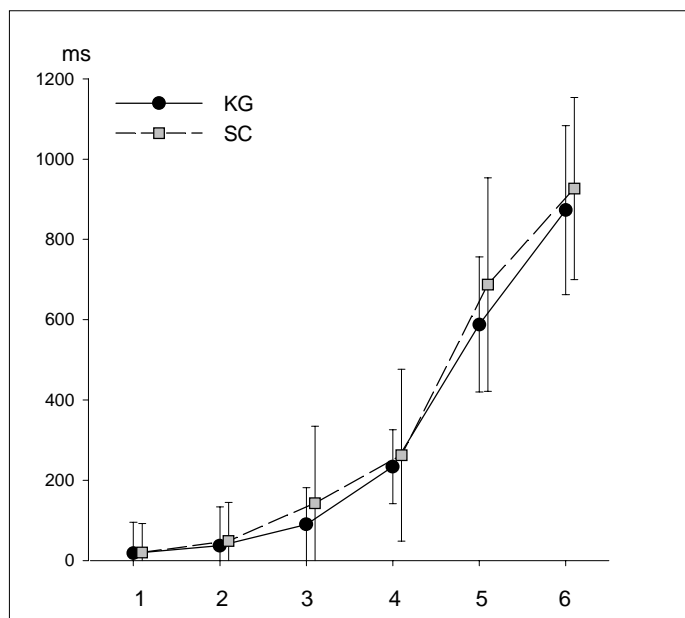


Abb. 3.3.4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenz zwischen den Bewegungslatenzen der Identifikations- und Klassifikationsaufgabe in den sechs Bedingungen für die Neuroleptika-naiven, ersterkrankten schizophrenen Patienten (SC) und ihre gesunden Kontrollprobanden (KG)

Es ist zu erkennen, daß eine zunehmende Zahl zu quantifizierender Punkte zu einem deutlichen Anstieg der Zeitdifferenzen führt ( $F(2.4, 82.3)=387.0, p<.001$ ). Gruppenunterschiede dagegen ( $F(1,34)=0.9, p=.347$ ) oder Interaktionen ( $F(2.4, 82.3)=0.9, p=.416$ ) treten nicht auf. Dabei ist die Verlängerung der Fingerhebezeit pro zusätzlich dargebotenem Punkt in beiden Gruppen bei Darbietung von 1-3 Punkten wesentlich geringer (1-2:  $23.8 \text{ ms} \pm 50.9$ , 2-3:  $73.9 \text{ ms} \pm 85.6$ ) als bei 4-6 Punkten (4-5:  $389.6 \text{ ms} \pm 149.7$ , 5-6:  $262.3 \pm 142.1$ ).

## Bioelektrische Hirnsignale

### Identifikationsaufgabe

Die Grandaverages der Potentialverläufe gegen linked-mastoid-Referenz an den 21 Elektrodenpositionen des 10-20-Systems in der Identifikationsaufgabe für die beiden untersuchten Gruppen und die zusammengefaßten Stufen der Zahlbedingung zeigt Abb. 3.3.5. Statistisch bedeutsame Unterschiede ( $p<.05$ ,  $2 \times 2$  ANOVA) an den einzelnen Elektroden zwischen den Gruppen, den Zahlbedingungen sowie Wechselwirkungen sind indiziert. Die zu den ERP gehörenden Beträge der komplexen Envelopes sind im Anhang (A1) wiedergegeben.

Gruppenunterschiede werden hier zunächst an C3 und Cz erkennbar. Die P200 der Patienten erreicht hier eine größere Amplitude als die der gesunden Personen. Einflüsse der Zahlbedingung sind hier weder zu diesem Zeitpunkt noch bis zum Ende der Fingerhebezeit zu erkennen. Sie treten in diesem Zeitbereich eher parietal, inferotemporal an T5 und T6 sowie occipital auf.

Der nächste Gruppeneffekt auf der Zeitachse wird im Latenzbereich der P300 sichtbar. Diese ist über dem Hinterkopf bei den Patienten deutlich in ihrer Amplitude verkleinert, wobei der Unterschied zu den Kontrollprobanden occipital das größte Ausmaß erreicht. Auch die Zahlenbedingung wirkt sich hier aus: Bei gesunden Probanden gehen 1-3 dargebotene Ziffern mit höheren Amplituden einher als 4-6 Ziffern. Dieser Effekt ist bei den Patienten nicht zu beobachten.

Zum Zeitpunkt der Fingerhebezeit findet sich ein Gruppenunterschied über dem rechten inferotemporalen Kortex. Während die P300 der Gesunden in einer langsamen positiven Welle ausschwingt, erreichen die Patienten bereits negative Potentialwerte.

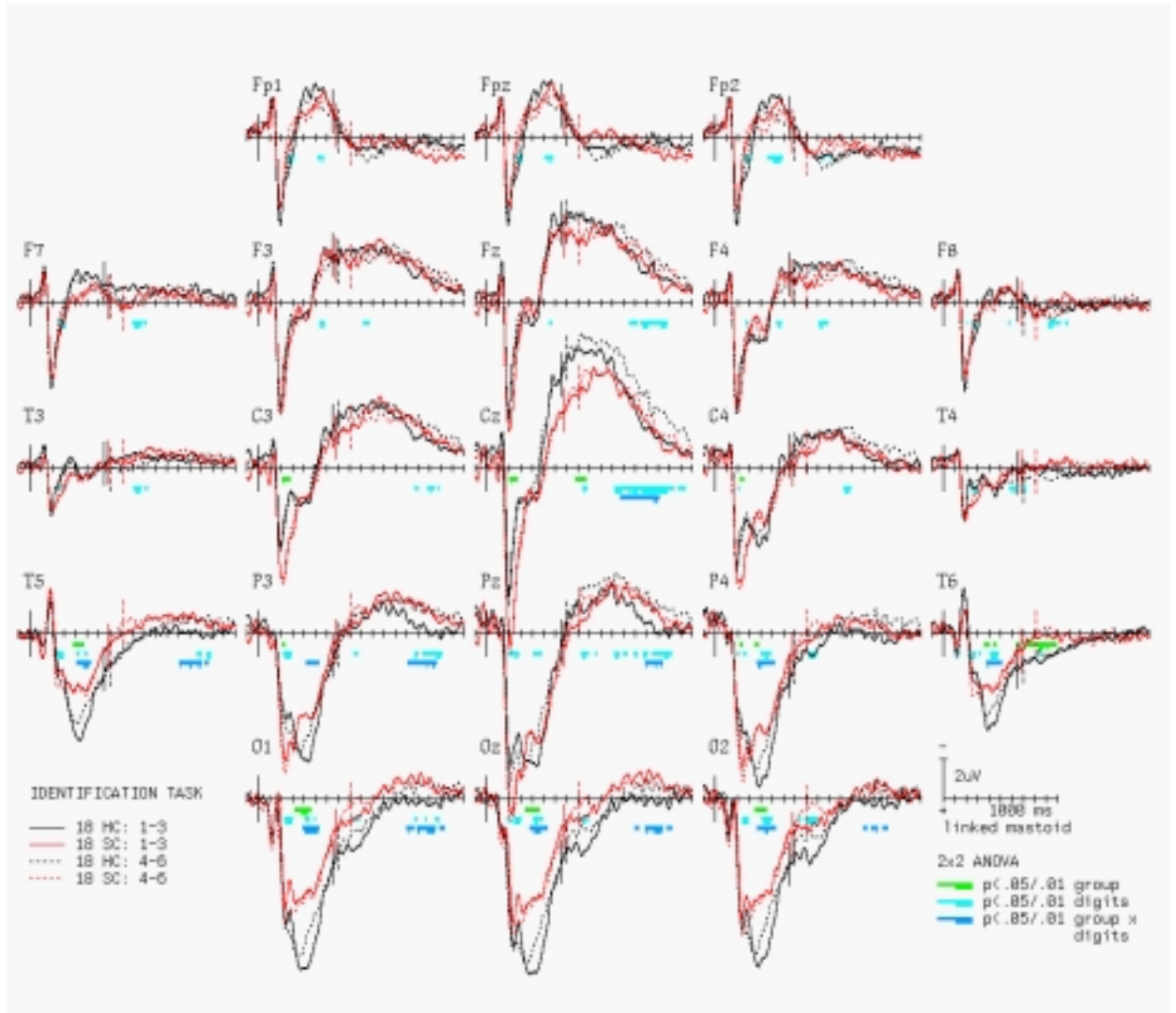


Abb. 3.3.5: ERP-Grandaverages der Ziffernbedingungen 1-3 und 4-5 der Identifikationsaufgabe für schizophrene Patienten (SC) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Ziffer", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Ziffer").

Beginnend mit der Fingerhebezeit – d.h. im Streubereich der Bewegungszeit - wird an zahlreichen Ableitepositionen eine langgezogene negative Welle erkennbar. Bei gesunden Personen erreicht diese vor allem an Cz bei 4-6 dargebotenen Ziffern negativere Werte als bei 1-3 Ziffern. Bei den Patienten ist hier kein Effekt der Zahlbedingung erkennbar.

Auch an den drei occipitalen Elektrodenpositionen tritt eine negative slow wave nach der Fingerhebezeit auf. Bei den Patienten ist sie höheramplitudiger als bei den gesunden Personen, unterscheidet hier aber nicht zwischen der Verarbeitung von 1-3 und



4-6 Ziffern. Bei gesunden Personen sind bei den höheren dargebotenen Ziffern negativere Werte als bei 1-3 zu beobachten.

Die Analyse der Beträge der komplexen Envelopes des gefilterten Roh-EEG (siehe Anhang A1) ergab, daß im Latenzbereich der P300 (350-450 ms) an T5 und den occipitalen Ableitepositionen eine verminderte kortikale Aktivität bei den Patienten wahrscheinlich ist. Die Beträge der Patienten waren hier generell kleiner als bei den Normalprobanden, glichen sich jedoch bei den größeren Punktezahlen an. An allen anderen Elektroden und Meßzeitpunkten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant.

Die Grandaverages der aus den ERP der Identifikationsaufgabe errechneten Quellableitungen zeigt Abb. 3.3.6. Auch hier wird der zeitlich erste Gruppenunterschied im zentralen P200-Analogon erkennbar. Die Amplitude ist lokal an Cz bei den Patienten deutlich größer als bei den gesunden Personen, ohne daß ein Einfluß der Zahlbedingung erkennbar wird. Im gleichen Latenzbereich beginnt ein weiterer Gruppeneffekt an den frontopolaren Elektroden, der sich über die gesamte restliche Fingerhebezeit erstreckt und auch danach noch mehrere hundert Millisekunden andauert. Bei den Normalprobanden überlagern phasische Deflektionen eine langgestreckte positive Deflektion, die bei den Patienten nicht oder nur andeutungsweise über der rechten Hemisphäre zu erkennen ist.

Auch parietal, occipital und inferotemporal sind die Quellableitungen durch tonische positive Quellen gekennzeichnet. Occipital beginnen sie bereits nach 100 ms und erreichen ein erstes positives Maximum nach 200 ms, dessen Amplitude in beiden Gruppen durch die Zahlbedingung beeinflusst wird. Je höher die gezeigte Ziffer, desto höher ist die Amplitude dieser Deflektion. Weder P100- noch N100-analoge Quellen sind occipital in den Grandaverages zu erkennen. Temporal dagegen tritt eine deutliche negative Quelle auf, der eine tonischen Positivität folgt. Diese ist kürzer und hat eine niedrigere Amplitude als ihr occipitales Pendant.

Alle diese langgestreckten positiven Quellen sind bei gesunden Personen hochamplitudiger als bei den schizophrenen Patienten. Effekte der Ziffernvariation sind bei diesen Deflektionen in beiden Gruppen kaum zu erkennen. Lediglich occipital und an P4 sind die Amplituden der P300-artigen Deflektion bei den gesunden Probanden nach 1-3 Ziffern etwas höher als nach 4-6. Dieser Effekt tritt bei den Patienten nicht auf.

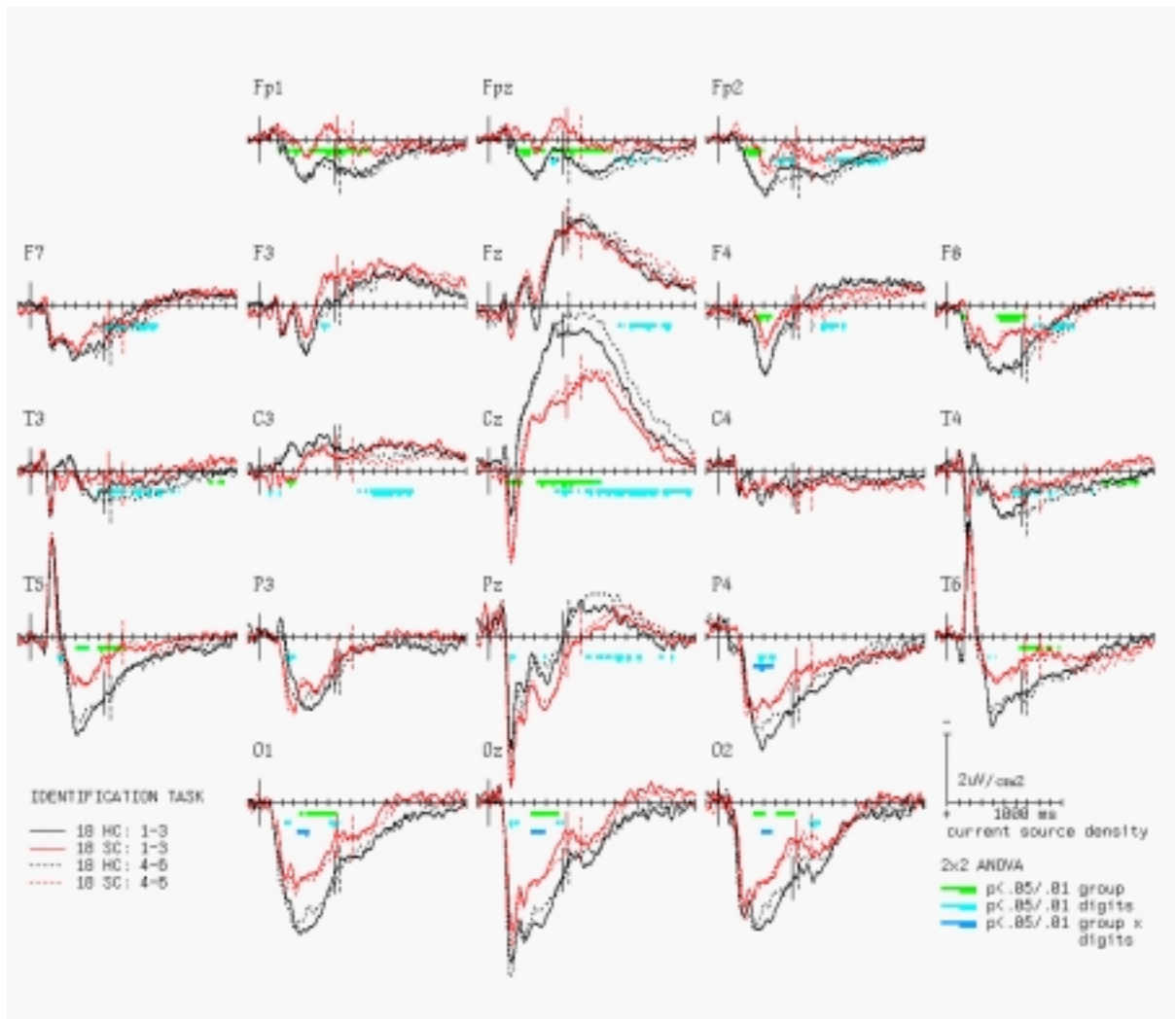


Abb. 3.3.6: Grandaverages der stromdichte-proportionalen Quellableitungen der Ziffernbedingungen 1-3 und 4-5 der Identifikationsaufgabe für schizophrene Patienten (SC) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Ziffer", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Ziffer").

Deutlichere Auswirkungen der Ziffernvariation sind eher an Cz und Pz, sowie über der linken Hemisphäre an T3 und C3 lokalisiert. Sie beginnen an Cz schon vor der Fingerhebezeit; an den anderen Elektroden erst danach und erstrecken sich über die gesamte Bewegungszeit. Die Präsentation größerer Ziffern führt hier zu höheren negativen Quellen.

An Cz werden auch deutliche Gruppenunterschiede erkennbar. Die Quellen nehmen hier bei den gesunden Personen wesentlich negativere Werte an als bei den Patienten. Dieser Unterschied beginnt etwa 400 ms nach Stimulusonset, also vor dem Ende der Fingerhebezeit, und dauert etwa eine halbe Sekunde an.

Die Beträge der komplexen Envelopes der Quellableitungen in der Identifikationsaufgabe (s. Anhang A2) deuten daraufhin, daß bei den Patienten frontopolar und frontal links (F3) in dem untersuchten Frequenzband durchgängig, d.h. schon vor Stimulusonset und danach für mindestens 2 s, eine höhere Aktivität im EEG auftritt als bei den gesunden Personen. Diese wiederum erreichen im Latenzbereich der P300 (400-550 ms) inferotemporal links (T5) und occipital größere Amplituden als die schizophrenen Patienten.

Die manuelle Vermessung der occipitalen (O1, O2) und inferotemporalen (T5, T6) P100 und N100 entsprechenden Deflektionen in den Quellableitungen erbrachte keine signifikanten Effekte.

Der Gruppenunterschied in der P200-artigen Deflektion an Cz dagegen bestätigt das Ergebnis der graphischen Auswertung (KG:  $1.58 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 1.37$ , SC:  $3.13 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 2.15$ ,  $F(1,34)=6.5$ ,  $p=.015$ ). Einflüsse, die auf die Ziffernvariation zurückzuführen sind, bzw., Interaktionen, erreichten hier keine Signifikanz.

### Klassifikationsaufgabe

Die Grandaverages der Potentialverläufe für die beiden untersuchten Gruppen und die beiden zusammengefaßten Stufen der Zahlbedingung in der Klassifikationsaufgabe zeigt Abb. 3.3.7. Im Gegensatz zur Identifikationsaufgabe sind an allen Elektroden nahezu kontinuierlich signifikante Effekte der Zahl der präsentierten Punkte zu erkennen. Posterior führt eine Zunahme der Zahl zu quantifizierender Punkte zu einer sich in ihrer Amplitude abschwächenden P300. Frontozentral werden die Potentialverläufe von einer in ihrem Maximum mit der Fingerhebezeit variierenden langgestreckten negativen Welle dominiert.

Der zeitlich am frühesten auftretende Gruppenunterschied wird an C3, Cz und C4 erkennbar. Hier sind die Potentiale der gesunden Personen schon unmittelbar vor Stimulusonset nach negativ verschoben. Bei den Patienten dagegen erreicht dieser Shift wesentlich kleinere Werte. Im weiteren zeitlichen Verlauf unterscheidet dann nur noch die Amplitude der P200 an Cz zwischen den Gruppen. Sie erreicht bei den Patienten größere Werte als bei den Kontrollen.

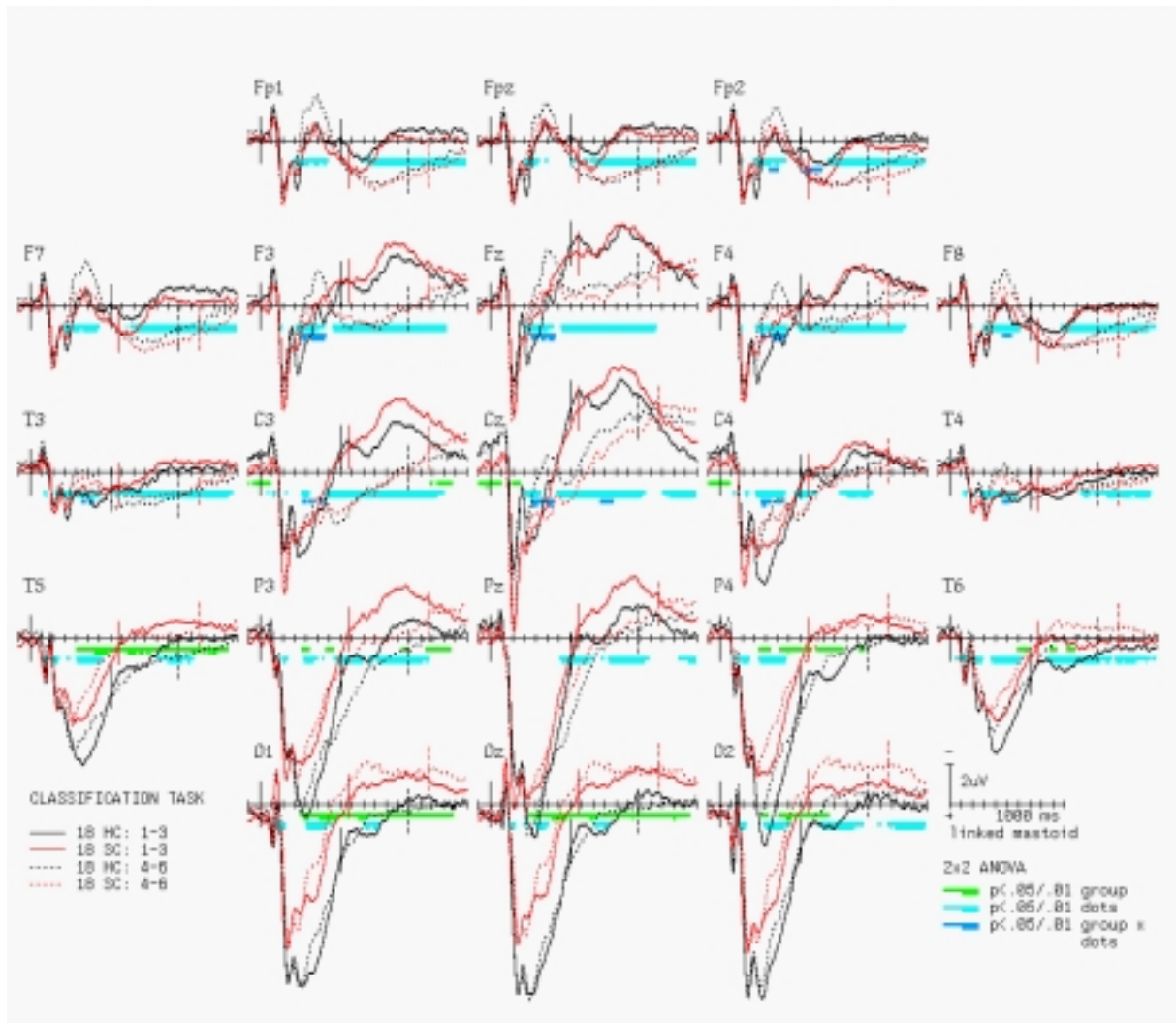


Abb. 3.3.7: ERP-Grandaverages der Punktezahlbedingungen 1-3 und 4-5 der Klassifikationsaufgabe für schizophrene Patienten (SC) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Punkte", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Punktezahl").

Frontopolar und frontal an F7 und F8 ist nach einer P200-artigen Deflektion eine negative Welle zu beobachten, die um so höhere Amplituden erreicht je größer die Zahl zu quantifizierender Punkte ist. Über der rechten Hemisphäre (Fp2 und F8) ist dieser Effekt bei gesunden Personen deutlicher als bei den Patienten. Diese Negativität endet nach dem Verlassen der Ruhetaste bei 1-3 Punkten in einer positiven Deflektion. Bei 4-6 dargebotenen Punkten ist diese Positivität schon vor dem Beginn der Bewegung zu sehen.

Zum Zeitpunkt des Verlassens der Ruhetaste sind vor allem frontal an F3 und Fz sowie am Vertex C3 und Cz deutliche Negativierungen zu sehen. Auf der Zentrallinie beginnen sie schon während der Fingerhebezeit und erreichen ein erstes Maximum an deren Ende. Entsprechend der Dauer der Fingerhebezeit in den Punktezahlabedingungen tritt dieses bei 1-3 Punkten deutlich früher auf als bei 4-6.

Eine signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Punktezahl wird an F3, Fz und F4 im Latenzbereich von ca. 350-550 ms erkennbar. Zu diesem Zeitpunkt tritt bei Vorgabe von 1-3 Punkten bei Normalprobanden eine P300-artige Deflektion (350 ms) auf. Bei 4-6 Punkten ist diese wesentlich verkleinert und geht direkt in eine massive Negativität mit einem Maximum nach 500 ms über. Bei den Patienten ist die P300-artige Positivität nicht sichtbar. Beginnend am Peak der P200 entwickelt sich eine Negativität, deren Maximum jedoch unter dem der Kontrollen bleibt.

Die zeitlich ausgedehntesten Gruppenunterschiede werden in den Potentialen über dem Hinterkopf erkennbar. Die P300-Amplituden und sich anschließende positiven slow waves sind bei den Patienten kleiner als bei den gesunden Personen. Eine Erhöhung der Punktezahl führt in beiden Gruppen nach dem Peak der P300 zu einer Reduktion der Amplitude dieser Deflektionen. Dieser Effekt erscheint an den inferotemporalen Ableitungen deutlicher als occipital.

Bei Vorgabe der kleineren Punktezahlen wird nach dem Verlassen der Ruhetaste auf allen acht posterioren Elektroden eine negative slow wave erkennbar, die bei den Patienten größere Werte als bei den gesunden Personen erreicht. Dieser Effekt ist auf der linken Hemisphäre (P3, T5) deutlicher als rechts.

Bei 4-6 präsentierten Punkten ist im gleichen Latenzbereich, jedoch vor dem Verlassen der Ruhetaste, ebenfalls eine langgezogene Negativität zu beobachten. Diese erreicht bei den Patienten höhere Amplituden als in der Kontrollgruppe und ist eher rechtslateralisiert (P4, T6, O2).

Die Analyse der Beträge der komplexen Envelopes der gefilterten Roh-EEG in der Klassifikationsaufgabe (s. Anhang A3) ergab, daß sich nur die Aktivität im Latenzbereich der P300 an T5 und an den drei occipitalen Elektrodenpositionen zwischen den Gruppen unterscheidet. Sie ist bei den Patienten deutlich reduziert.

Die Grandaverages der aus den ERP errechneten Quellableitungen für die Klassifikationsaufgaben zeigt Abb. 3.3.8.

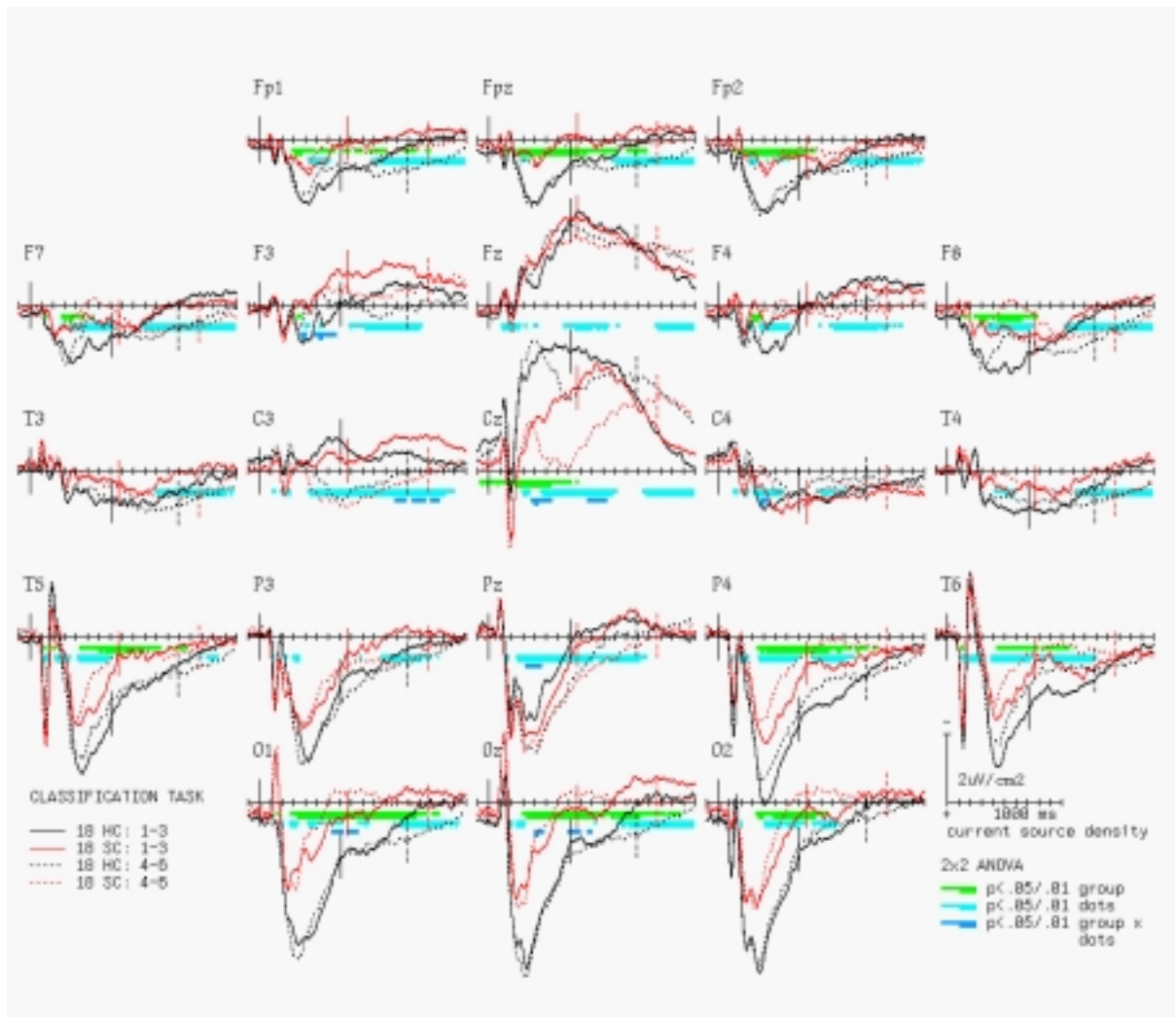


Abb. 3.3.8: Grandaverages der stromdichte-proportionalen Quellableitungen der Punktezahlabingungen 1-3 und 4-5 der Klassifikationsaufgabe für schizophrene Patienten (SC) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Punktezah", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Punktezah").

Ähnlich wie in den Identifikationsaufgaben sind bei den gesunden Personen die frontopolaren Quellableitungen durch langgezogene positive Quellen geprägt. Bei den Patienten ist deren Amplitude und Dauer kleiner. In beiden Gruppen sind diese Wellen rechts hochamplitudiger und länger.

Ähnliche Effekte wie frontopolar finden sich auch an F7 und F8. Hier sind jedoch die Unterschiede aufgrund der Punktezah im Latenzbereich 250-800 ms deutlicher. Größere Punktezahlen führen hier in beiden Gruppen zunächst zu einer Abnahme der Amplitude positiver Deflektionen und im weiteren Zeitverlauf zu verlängerten Positivitäten. Dabei erreichen die Patienten in dem früheren Latenzbereich negativere Werte als ihre gesunden Kontrollen.

An F3 tritt bei gesunden Personen nach Darbietung von 1-3 Punkten eine von phasischen negativen Quellen überlagerte positive Welle auf, die erst am Ende der Fingerhebezeit negative Werte erreicht und dann in eine langgezogene negative Welle übergeht. Werden 4-6 Punkte präsentiert, ist bei den Gesunden die positive Welle weitgehend verschwunden und geht früher in eine Negativität über, die aber auch früher in einer positiven Quelle endet.

Bei den Patienten ist an F3 schon bei Vorgabe der kleineren Punktezahl eine Negativität zu erkennen, die höhere Amplituden als die der Kontrollen bei 4-6 Punkten erreicht. Der Kurvenverlauf nach Darbietung von 4-6 Punkten ist ähnlich, jedoch ist die Amplitude niedriger als bei der kleineren Punktezahl.

In den Quellableitungen an F4 wird nach Präsentation von 1-3 Punkten eine klare N200-artige Deflektion erkennbar, die bei den Patienten negativere Werte erreicht. Nach 4-6 Punkten ist diese Deflektion weniger deutlich, erreicht aber wieder in der schizophrenen Gruppe höhere Amplituden

An C3 ist mit einer Latenz von ca. 300 ms in beiden Gruppen eine negative Quelle zu beobachten, die bei Vorgabe von 1-3 Punkten schon vor dem Verlassen der Ruhetaste in eine langgezogene negative Welle übergeht. Nach Präsentation von 4-6 Punkten dagegen geht die negative Quelle bei 300 ms in eine langgezogene positive Welle über.

An C4 dagegen werden über die Punktezahlbedingungen hinweg vorwiegend positive Quellen erkennbar.

Gruppenunterschiede werden an C3 und C4 im Gegensatz zu Cz nicht erkennbar. Hier unterscheiden sich die Kurvenverläufe beider Gruppen beginnend 100 ms vor Stimulusonset über einen Zeitraum von ca. 800 ms.

Gesunde Personen weisen schon vor Stimulusonset und über das Maximum der P200-analogen Quelle hinaus bis in eine langgezogene negative Quelle hinein negativere Werte auf als die schizophrenen Patienten. Diese slow wave erreicht bei Gesunden nach Vorgabe von 1-3 Punkten bei Verlassen der Ruhetaste ein Maximum. Werden 4-6 Punkte dargeboten, erreicht die negative slow wave bei 400 ms ein erstes Maximum. Nach einer deutlichen Abschwächung tritt beim Verlassen der Ruhetaste ein zweites Maximum auf.

Der Verlauf bei den schizophrenen Patienten ist ähnlich, jedoch sind die Amplituden insgesamt wesentlich niedriger und die Abschwächung bei 800 ms in den Aufgaben mit 4-6 Punkten erreicht die Nulllinie.

Die occipitalen Elektrodenpositionen ähneln sich weitgehend. Bei gesunden Personen unterscheiden sich die P300-artigen Quellen nach Vorgabe von 1-3 und 4-6 Punkten nicht. Bei Patienten, die in den positiven Quellen insgesamt kleinere Amplituden aufweisen, führt die größere Punktezahl zu weniger positiven Werten in der sich dem P300-Analogon anschließenden slow wave bis hin zum Entstehen von negativen Deflektionen.

Inferotemporal an T5 und T6 sowie parietal rechts an P4 hat die Punktezahl in beiden Gruppen einen vergleichbaren Effekt. Die Amplitude der P300-artigen Quelle nimmt bei steigender Punktezahl ab. Dabei sind die Amplituden dieser Deflektion bei den Patienten kleiner als in der Kontrollgruppe.

Über dem linken parietalen Kortex ergeben sich ähnliche Verhältnisse, jedoch erreichen die Unterschiede zwischen den Kurvenverläufen keine Signifikanz.

An Pz ist im Gegensatz zu allen anderen posterioren Elektroden eine Zunahme der Amplitude mit der Punktezahl in beiden Gruppen zu beobachten. Dabei ist diese bei gesunden Personen etwas stärker. Jedoch erreichen hier die Patienten bei 1-3 Punkten größere Werte als die Kontrollen.

Die Analyse der Beträge der komplexen Envelopes der Quellableitungen (s. Anhang, A4) ergab an keiner der untersuchten Ableitpunkte mit Ausnahme von Cz eine Reduktion der kortikalen Aktivität der Patienten. An Cz zeigte sich, daß die Beträge im Latenzbereich zwischen 200-700 ms bei den Patienten geringer als bei den Kontrollprobanden waren.

Ein Vergleich der Amplituden der occipitalen (O1, O2) P100-analogen Quellen ergab, daß die gesunden Personen deutlich größere Werte erreichten als die schizophrene Gruppe (KG:  $2.66 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 0.15$ , SC:  $1.43 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 0.07$ ,  $F(1,34)=8.9$ ,  $p=.005$ ). Effekte der Punktezahl oder Lateralisierungen erreichten hier keine Signifikanz.

Die Amplituden der N100-analogen Quellen gibt Abb. 3.3.9 wieder. Es zeigt sich, daß diese Deflektionen bei den Patienten über der linken Hemisphäre wesentlich höheramplitudig sind als rechts. Bei den gesunden Personen ist es eher umgekehrt (Interaktion „Gruppe“ x „Hemisphäre“:  $F(1,34)=4.3$ ,  $p=.046$ ).

In der Peakanalyse des inferotemporalen P100-Analogons erwies sich ebenfalls eine Interaktion zwischen Hemisphäre und Gruppenzugehörigkeit als signifikant, jedoch hier in Abhängigkeit von der Punktezahlbedingung (Interaktion „Gruppe“ x „Hemisphäre“ x „Punktezahl“:  $F(1, 34)=13.3$ ,  $p=.001$ ). Die Patienten zeigen über der linken Hemisphäre höhere Amplituden, während die Amplituden bei gesunden Personen – vor allem bei



Darbietung höherer Punktezahlen – über der rechten Hemisphäre höhere Werte erreichen.

Im Gegensatz zu den occipitalen Ableitepositionen, ließen sich inferotemporal für die Amplitude der N100-artigen Quellen keine Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen.

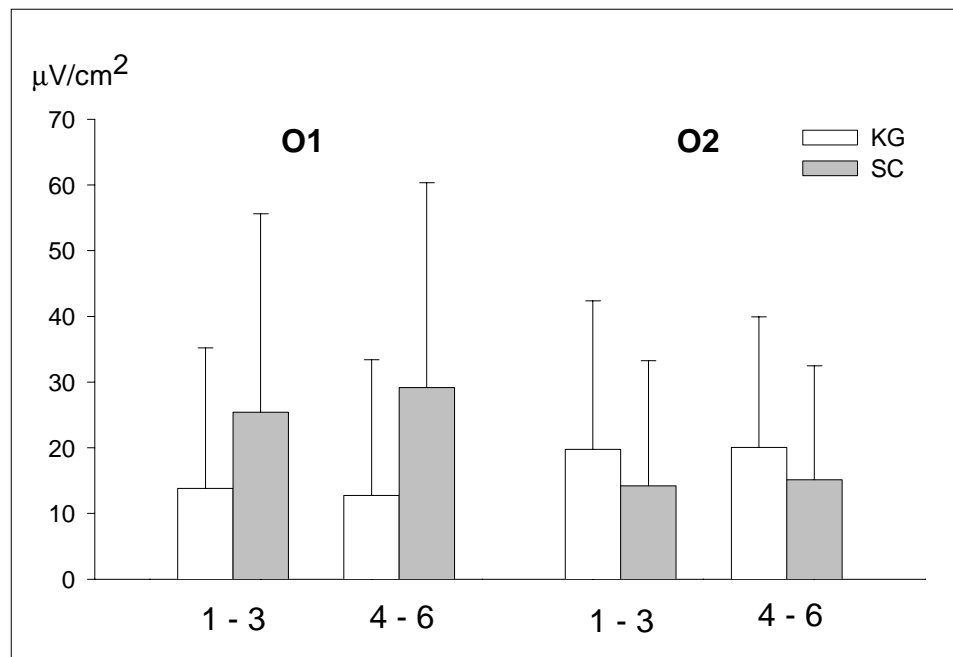


Abb. 3.3.9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Peak-Amplitude der N100-artigen Quelle für die Punktezahlbedingungen 1-3 und 4-6 der Klassifikationsaufgabe über dem okzipitalen Kortex der linken (O1) und rechten (O2) Hemisphäre für schizophrene Patienten (SC) und gesunde Kontrollprobanden (KG)

Die Peakvermessung der P200-analogen Quelle an Cz bestätigt den Gruppenunterschied der graphischen Auswertung (KG:  $.98 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 1.40$ , SC:  $2.52 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 1.74$ ,  $F(1, 34)=8.4$ ,  $p=.007$ ): Die Patienten zeigen die höheren Amplituden. Da sich in der Klassifikationsaufgabe die beiden Gruppen am Vertex bereits vor Stimulusonset unterscheiden, wurden auch Baseline-to-Peak-Amplituden errechnet und auf Signifikanz geprüft. Als Baseline wurde der Mittelwert der letzten 100 ms vor Stimulusonset bestimmt. Der Gruppenunterschied in der P200 bleibt erhalten (KG:  $1.63 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 1.32$ , SC:  $2.66 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 1.80$ ,  $F(1, 34)=3.8$ ,  $p=.049$ ).

Obwohl in den Quell-Grandaverages der Identifikationsaufgabe an Cz das Niveau der Baseline von Stimulusonset in der gesunden Gruppe negativer erscheint als bei den Patienten, konnten dort keine signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden. Um zu prüfen, ob über die Aufgaben hinweg Kontrollprobanden zu stärkeren

präparatorischen negativen Quellen tendieren, wurden die Baselinedaten beider Paradigmen in einer 2x2x2 ANOVA (Gruppe x Aufgabe x Zahlbedingung) analysiert (Identifikationsaufgabe: KG: 1-3:  $-0.26 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 0.53$ , 4-6:  $-0.17 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 0.52$ , SC: 1-3:  $-0.10 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 0.40$ , 4-6:  $-0.10 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 0.36$ ; Klassifikationsaufgabe: KG: 1-3:  $-0.63 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 0.85$ , 4-6:  $-0.65 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 0.55$ , SC: 1-3:  $-0.23 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 0.61$ , 4-6:  $-0.05 \mu\text{V}/\text{cm}^2 \pm 0.43$ ). Als Ergebnis zeigte sich, daß beide Gruppen in der Klassifikationsaufgabe höhere präparatorische Negativierungen aufwiesen als in der Identifikationsaufgabe ( $F(1, 34)=10.7$ ,  $p=.002$ ). Dieser Effekt ist in der gesunden Gruppe stärker als bei den Patienten (Interaktion „Gruppe“ x „Aufgabe“ :  $F(1, 34)=7.2$ ,  $p=.011$ ), die generell in der Baseline weniger negative Werte erreichen ( $F(1, 34)=4.2$ ,  $p=.050$ ).

### 3.3.3.2 Stichprobe 1: Zwangspatienten

#### Reaktionszeitergebnisse

Mittelwerte und Standardabweichungen der Fingerhebezeit für die Gruppe der Zwangspatienten (OCD) und gesunde Kontrollprobanden (KG) in den sechs Zahlbedingungen von Identifikations- und Klassifikationsaufgabe sind in Abb. 3.3.10 dargestellt.

Für die Identifikationsaufgabe wird erkennbar, daß die Fingerhebezeit in beiden Gruppen über die Zahlbedingungen kontinuierlich größer wird ( $F(3.1, 126.6)=26.1$ ,  $p<.001$ ). Gruppenunterschiede oder eine Interaktion mit der Gruppenzugehörigkeit erreichen keine Signifikanz.

Auch in der Bewegungszeit der Identifikationsaufgabe - nicht dargestellt - werden weder signifikante Gruppenunterschiede (Mittelwerte über Zahlbedingungen: KG:  $682 \text{ ms} \pm 222.5$ , OCD:  $762.2 \text{ ms} \pm 293.1$ ,  $F(1,38)=.955$ ,  $p=.335$ ) noch Interaktionen zwischen "Ziffer" und "Gruppe" erkennbar ( $F(3.4,127.5)=1.48$ ,  $p=.219$ ).

Auch in der Klassifikationsaufgabe steigt die Fingerhebezeit kontinuierlich mit der Zahl der dargebotenen Punkte in beiden Gruppen ( $F(1.9, 74.2)=672.5$ ,  $p<.001$ ). Zwangspatienten benötigen mehr Zeit für eine Analyse der Punktemuster ( $F(1,36)=8.8$ ,  $p=.005$ ). Zusätzlich wird eine Interaktion „Zahl“ x „Gruppe“ signifikant ( $F(1.9, 74.2)=3.7$ ,  $p=.030$ ). Je größer die dargebotene Punktezahl, desto länger im Vergleich zu gesunden Personen ist die Reizanalysezeit der Patienten.

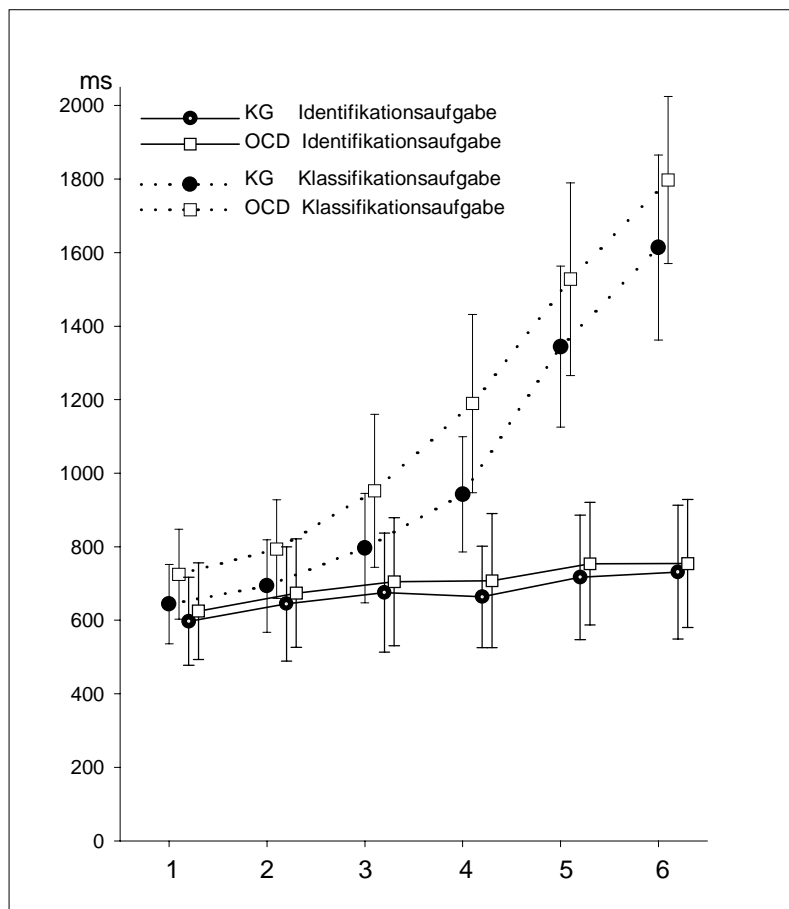


Abb. 3.3.10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Bewegungslatenzen in der Identifikations- (durchgezogen) und Klassifikationsaufgabe (gepunktet) in den sechs Bedingungen für die Patienten mit einer Zwangserkrankung (OCD) und ihre gesunden Kontrollprobanden (KG)

In der statistischen Analyse der Bewegungszeiten während der Klassifikationsaufgabe – nicht dargestellt – werden keine statistisch relevanten Gruppenunterschiede erkennbar (Mittelwerte über Zahlbedingungen: KG: 650 ms  $\pm$  280.0, OCD: 706 ms  $\pm$  223.4,  $F(1,38)=.835$ ,  $p=.366$ ).

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die Frage, ob Patienten aufgrund von Fehleinschätzungen der Reaktionsrelevanz einzelner Reizmerkmale oder, da die komplexeren Stimuli (4-6) Zwischenspeicherungs- und Aufmerksamkeitsumfokussierungsprozesse als "covert" Responses notwendig machen, mehr Zeit benötigen als die gesunden Personen. Um diese Frage zu entscheiden, wurden die Differenzen der Fingerhebezeit zwischen Klassifikations- und Identifikationsaufgabe berechnet (Abb.3.3.11). Es ist zu erkennen, daß eine zunehmende Zahl zu quantifizierender Punkte zu einem deutlichen Anstieg der Zeitdifferenzen führt (,  $F(2.5, 93.3)=501.4, p<.001$ ).

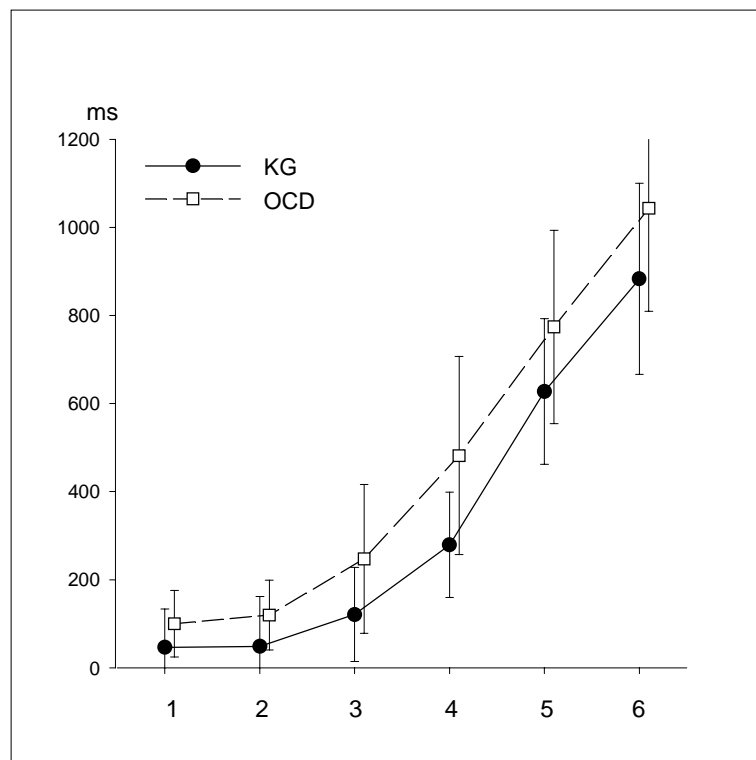


Abb. 3.3.11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenz zwischen den Bewegungslatenzen der Identifikations- und Klassifikationsaufgabe in den sechs Bedingungen für die Patienten mit einer Zwangserkrankung (OCD) und ihre gesunden Kontrollprobanden (KG)

Die Bearbeitungszeit der OCD-Patienten ist gegenüber den Kontrollen durch einen Offset gekennzeichnet ( $F(1,38)=9.2, p=.004$ ), der bei großen Punktezahlen größere Werte als bei kleinen annimmt ( $F(2.5, 93.3)=3.0, p=.045$ ). Die Verlängerung der Fingerhebezeit pro zusätzlich dargebotenem Punkt ist in beiden Gruppen bei Darbietung

von 1-3 Punkten wesentlich geringer (1-2: KG:  $2.2 \text{ ms} \pm 64.7$ , OCD:  $19.7 \text{ ms} \pm 46.3$ ; 2-3: KG:  $72.2 \text{ ms} \pm 76.5$ , OCD:  $127.5 \text{ ms} \pm 122.2$ ; 4-5: KG:  $348.1 \text{ ms} \pm 111.2$ , OCD:  $292.4 \text{ ms} \pm 127.6$ ; 5-6: KG:  $255.8 \text{ ms} \pm 145.8$ , OCD:  $269.3 \text{ ms} \pm 115.2$ ) als bei 4-6 Punkten ohne das überzufällige Gruppenunterschiede erkennbar werden.

## Bioelektrische Hirnsignale

### Identifikationsaufgabe

Die Grandaverages der Potentialverläufe gegen linked-mastoid-Referenz an den 21 Elektrodenpositionen des 10-20-Systems in der Identifikationsaufgabe für die OCD Patienten und ihre Kontrollprobanden und die zusammengefaßten Stufen der Zahlbedingung zeigt Abb. 3.3.12. Statistisch bedeutsame Unterschiede ( $p < .05$ , 2x2 ANOVA) an den einzelnen Elektroden zwischen den Gruppen, den Zahlbedingungen sowie Wechselwirkungen sind indiziert.

Wie auf der Basis der nicht signifikanten Reaktionszeiten zu erwarten, werden nur wenige deutliche Gruppenunterschiede erkennbar. Auf der Zentrallinie und frontal erreicht eine langsame negative Deflektion nach der Reaktionszeit bei Präsentation der großen Ziffern 4-6 in der OCD-Gruppe negativere Werte als bei den gesunden Personen. Eine ähnliche Negativität, die zum Ende der Fingerhebezeit beginnt, ist an T3 und T4 zu sehen. Sie ist, ohne daß eine Interaktion mit der Punktezahl auftritt, bei den Patienten an T4 größer als in der Kontrollgruppe.

Die Amplitude einer P300 an den posterioren Elektroden erscheint bei den Patienten größer. Der Unterschied muß aber als zufällig angesehen werden.

In den Beiträgen der komplexen Envelopes (s. Anhang, A5) ergeben sich keine systematischen Effekte.

Die Grandaverages der Quellableitungen in der Identifikationsaufgabe zeigt Abb. 3.3.13. Die in den entsprechenden ERP auf der Zentrallinie beschriebenen Unterschiede erreichen hier keine Signifikanz. Lediglich an T4 ist eine negative Quelle erkennbar, die zum Ende der Fingerhebezeit beginnt und beim Vorliegen einer OCD negativere Werte erreicht.

In den Beiträgen der komplexen Envelopes (s. Anhang, A6) ist frontopolar und an F7 im Mittel eine stärkere Aktivität in der Zwangsgruppe zu sehen. Da aber die Artefaktelimination bei dieser Stichprobe nur auf vertikal- und horizontal-EOG beruhte, ist es wahrscheinlich, daß es sich um ungenügend beseitigte Augenartefakte handelt.

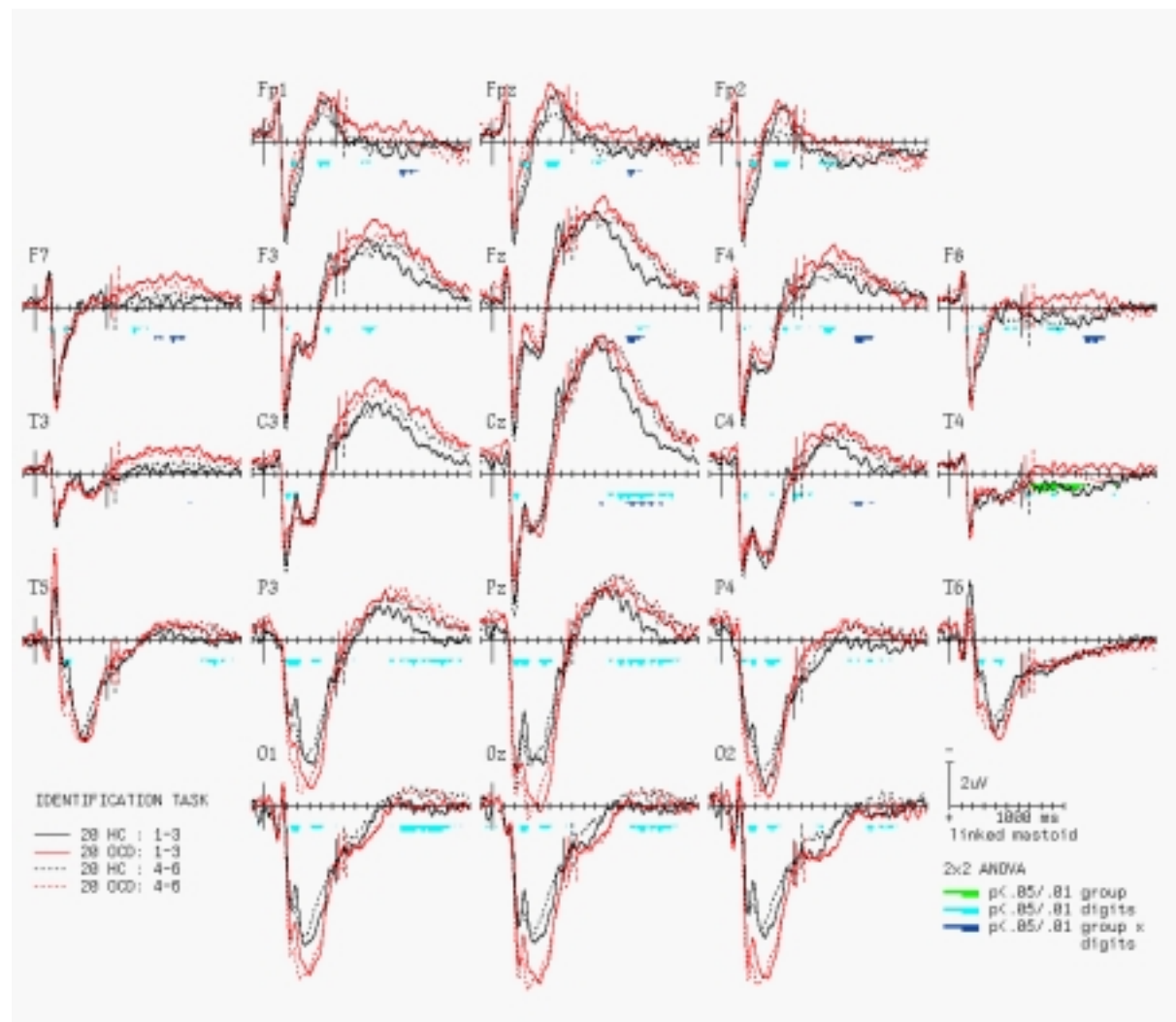


Abb. 3.3.12: ERP-Grandaverages der Ziffernbedingungen 1-3 und 4-5 der Identifikationsaufgabe für Patienten mit Zwangserkrankung (OCD) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Ziffer", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Ziffer").

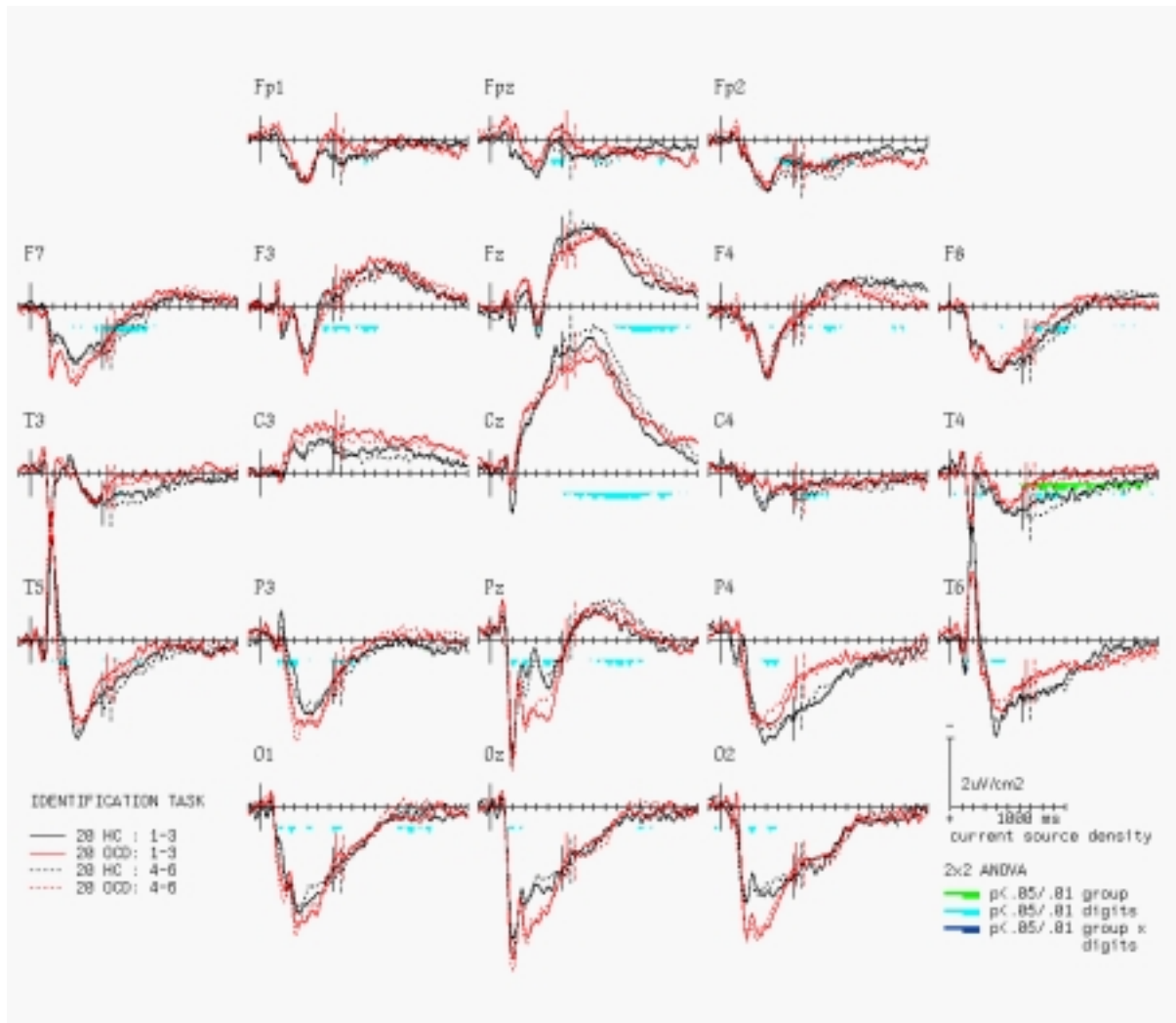


Abb. 3.3.13: Grandaverages der stromdichte-proportionalen Quellableitungen der Ziffernbedingungen 1-3 und 4-5 der Identifikationsaufgabe für Patienten mit einer Zwangserkrankung (OCD) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Ziffer", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Ziffer").

### Klassifikationsaufgabe

Die ERP-Grandaverages für die OCD-Gruppe und ihre Kontrollen in der Klassifikationsaufgabe finden sich in Abb. 3.3.14. Die Grandaverages der Quellen bei der Erfassung der Punktezahl sind in Abb. 3.3.15 dargestellt. Die zu ERP und Quellen gehörigen Beträge der komplexen Envelopes finden sich im Anhang (A7, A8).

In den Potentials werden an der Mehrzahl der verwendeten Elektrodenpositionen Effekte der Punktezahl erkennbar. Sie treten im Latenzbereich der P300 und in langsamen negativen reaktions-begleitenden Wellen auf. Eine größere Punktezahl führt v.a. posterior zu einer Abnahme der P300-Amplitude. Die negativen Wellen wandern in

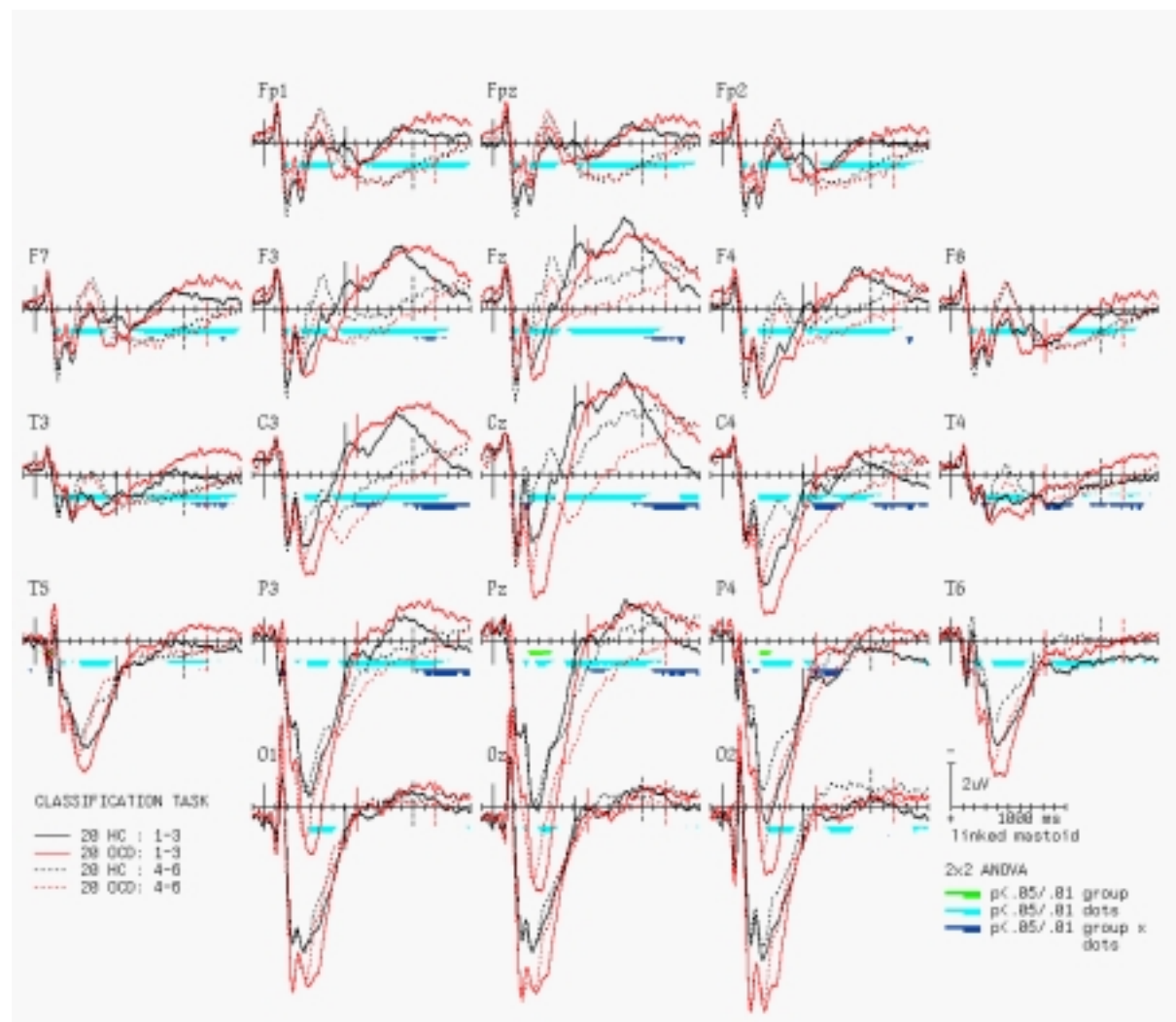


Abb. 3.3.14: ERP-Grandaverages der Punktezahlabingungen 1-3 und 4-5 der Klassifikationsaufgabe für Patienten mit einer Zwangserkrankung (OCD) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Punktezah", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Punktezah").

ihrem Maximum mit der Fingerhebezeit und erreichen bei den kleineren Punktezahlen höhere Amplituden, was wahrscheinlich auf den hier geringeren Latenzjitter zurückzuführen ist.

In diesen Negativitäten werden auch Interaktionen zwischen Gruppenzugehörigkeit und Punktezah beobachtbar. Wegen der längeren Fingerhebezeit der Patienten erreichen die negativen Wellen der Patienten später ihr Maximum als bei den gesunden Personen. Gruppenunterschiede treten in der Amplitude der parietalen P300 an Pz und P4 auf. Die P300 der Patienten ist hier hochamplitudiger als die der gesunden Perso-



nen. Optisch ist dies in dem gesamten von C3, C4, O1 und O2 abgedeckten Feld ähnlich, jedoch erreicht dieser Effekt nur an Pz und P4 Überzufälligkeit.

Die Beträge der komplexen Envelopes zeigen jedoch, daß in dem gerade beschriebenen Feld an allen Elektroden eine höhere kortikale Aktivität bei den OCD-Patienten gemessen werden konnte. Sie beginnt bereits 100 ms nach Stimulusonset und hält für ungefähr eine halbe Sekunde an.

Gruppenunterschiede an den frontopolaren Elektroden im Bereich der Fingerhebezeit nach Darbietung von 4-6 Punkten müssen wahrscheinlich durch eine unvollkommene Augenartefaktbeseitigung erklärt werden.

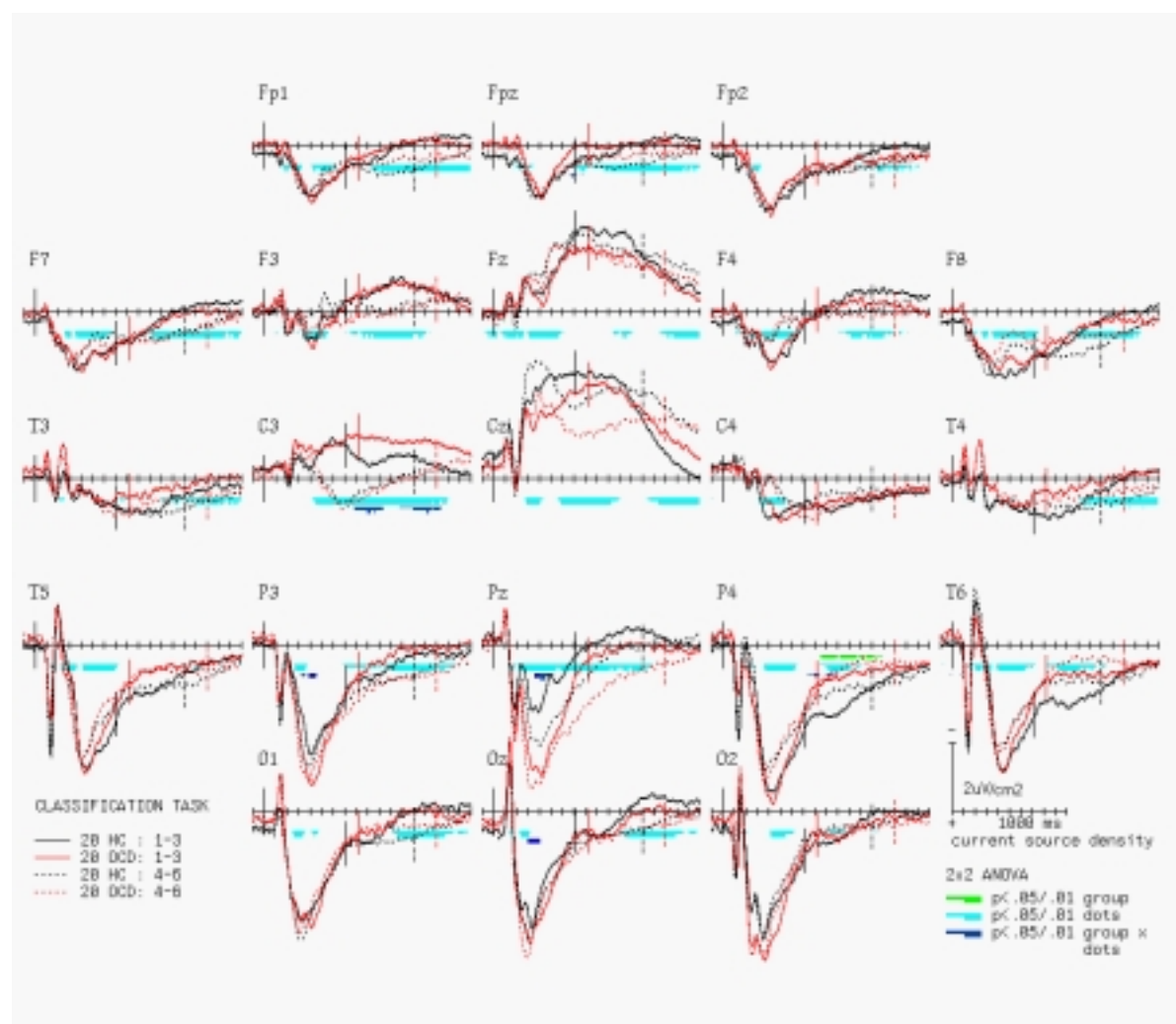


Abb. 3.3.15: Grandaverages der stromdichte-proportionalen Quellableitungen der Punktezahlebedingungen 1-3 und 4-5 der Klassifikationsaufgabe für Patienten mit einer Zwangserkrankung (OCD) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Punktezahle", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Punktezahle").

In den Grandaverages der Quellen (s. Abb. 3.3.15) zeigt sich, daß der P300-Unterschied über zentralen und posterioren Mittenelektroden nur in Abhängigkeit von der Punktezahl Signifikanz erreicht. Werden 4-6 Punkte dargeboten, ist die P300-artige Deflektion bei den Patienten hochamplitudiger.

Ein Gruppenunterschied findet sich im Latenzbereich nach den Fingerhebezeiten an P4. Die Notwendigkeit ohne visuelle Kontrolle die Reaktionstasten zu finden, geht bei den OCD-Patienten mit negativeren positive-slow-waves einher als bei den gesunden Personen.

In den Beträgen der Envelopes (A8) an dieser Elektrode zeigt sich kein Aktivitätsunterschied.

Sowohl in den ERP wie auch in den Quellen zeigen die frühen Komponenten in den Grandaverages zahlreiche Lateralisierungen ihrer Amplitude. In der graphischen Auswertung, aber auch in der statistischen Auswertung einer manuellen Peak-Vermessung erreichen Lateralisierungseffekte jedoch keine Signifikanz, da sie auf wenige Ausreißer zurückzuführen sind.

#### 3.3.4 Diskussion

Vorrangiges Ziel von Experiment 3 war es zu klären, ob die Störung unmedizierter, ersterkrankter Schizophrener bei der Übersetzung richtig erkannter Reize in Aktionen, für die sich in Experiment 1 und 2 auf der Basis von Verhaltensuntersuchungen zahlreiche Hinweise fanden, auf falsch wahrgenommene Reaktionsalternativen oder eher auf eine echte Selektionsstörung zurückzuführen ist. Darüber hinaus interessierte, ob die Notwendigkeit von verdeckten ('covert') kognitiven Reaktionen, wie Zwischenspeicherung und Umfokussieren der Aufmerksamkeit, Reaktionszeiten in dieser Patientengruppe verlängert. Da im Verhalten vergleichsweise diskrete Effekte erwartet wurden, wurden zusätzlich zu Reaktionszeiten auch simultan topographische ERP gemessen. Diese und aus ihnen errechnete Quellableitungen wurden daraufhin untersucht, ob sie zusätzlichen Aufschluß über die in Frage stehenden Prozesse geben.

Um zu prüfen, ob die bei den ersterkrankten Schizophrenen beobachteten Effekte spezifisch für diese Patientengruppe sind, wurde auch ein Vergleich zwischen Patienten mit einer Zwangserkrankung und individuell gematchten gesunden Kontrollprobanden durchgeführt.

Um die gestellten Fragen zu beantworten, wurden Patienten und ihren gesunden Kontrollgruppen zwei Aufgabentypen präsentiert, die in einer Vielzahl von Aspekten identisch waren. In der ersten Aufgabe sollten Ziffern identifiziert und eine von sechs Reaktionstasten entsprechend betätigt werden. Die Identifikation von Ziffern ist vermutlich hoch automatisiert und sollte keine Unterschiede in den Wahrnehmungsprozessen zwischen den einzelnen Zifferbedingungen induzieren. Entsprechend dem Ergebnis der Reaktionszeit-Dekompositions-Untersuchung in Experiment 1, das keine Hinweise auf eine Verlangsamung von automatischen Reizdiskriminationsaufgaben bei schizophrenen Patienten ergab, werden Unterschiede zwischen den Gruppen in dieser Wahlreaktionsaufgabe als Hinweis auf eine Störung von Responseselektionsprozessen gewertet.

Es konnte gezeigt werden, daß Neuroleptika-naive, ersterkrankte Patienten in der Zahlen-Identifikationsaufgabe generell mehr Zeit benötigen, bevor sie eine Bewegung initiieren, als gesunde Personen. Der Unterschied zwischen den Gruppen vergrößert sich, je höher die Zahl der dargebotenen Ziffer ist. Man kann diesen Effekt erklären, wenn man berücksichtigt, daß ein kontinuierlicher Anstieg der Reaktionszeit in beiden Gruppen beobachtet werden kann. Dies deutet darauf hin, daß die Response-Alternativen nach der Identifikation der Zahl von Patienten wie gesunden Personen, vermutlich seriell geprüft werden. Für die Annahme einer Serialisierung dieser Prozesse spricht auch, die Verhaltensbeobachtung während der ausgedehnten Übungsphase. Zunächst hoben alle Probanden den Zeigefinger von der Ruhetaste, steuerten die „1“ Taste an, und bewegten den Finger soweit über die restlichen halbkreisförmigen Tasten, bis sie die richtige gefunden hatten. Im Laufe der Übung trat diese Bewegung immer seltener auf, bis die richtige Taste in einer direkten Bewegung betätigt wurde. Man kann annehmen, daß eine mentale Repräsentation dieses Bewegungsmusters dennoch vor dem Verlassen der Ruhetaste aktualisiert und für die Vorbereitung der Bewegung benutzt wurde. Zusätzliche Unterstützung gewinnt diese Erklärung durch den Gruppenvergleich der Bewegungslatenzen bei der „1“ Taste. Hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen schizophrenen und gesunden Personen. Da aus der Reaktionszeit-Dekomposition (Experiment 1) bekannt ist, daß sich Neuroleptika-naive, ersterkrankte Patienten in der Einfachreaktionszeit nicht unterscheiden, kann man annehmen, daß die „1“ bei der beschriebenen Responseselektions-Strategie eine Art von Einfachreaktion darstellt.

Bezüglich der Bewegungsdauer fanden wir in der früheren Arbeit, daß gesunde Personen erst nach Bewegungsbeginn das finale Ziel festlegen. Schizophrene Patienten

dagegen, verteilen die Responseselektion auf Bewegungs-Latenz und Bewegungszeit. In der vorliegenden Arbeit fanden sich keine Gruppenunterschiede in der Bewegungszeit, was darauf hindeutet, daß aufgrund der erhöhten Anzahl von Alternativen auch gesunde Personen eine konservativere Strategie einsetzen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Reaktionszeitergebnisse in der Identifikationsaufgabe das Ergebnis einer Responseselektionsstörung in Experiment 1 bestätigen.

Beim Vergleich der OCD-Patienten mit ihren gesunden Kontrollprobanden zeigte sich kein überzufälliger Unterschied in den Reaktionszeiten der Identifikationsaufgabe zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Daher kann davon ausgehen, daß im Rahmen der Identifikationsaufgabe keine Störungen der beanspruchten Teilprozesse vorliegen.

Die zweite im vorliegenden Experiment verwendete Aufgabe war eine typische Klassifikationsaufgabe, in der eine Vielzahl möglicher Reize wenigen Reaktionen zugeordnet sind. Hier sollte die Zahl von zufällig auf einem Bildschirm angeordneten Punkten erkannt und entsprechend der Identifikationsaufgabe signalisiert werden. Bei 1-3 Punkten dürfte dies automatisch, unbewußt (Sternberg 1996), geschehen, indem den Punktemustern die Schemata „Punkt“, „Linie“, „Dreieck“, und damit die Zahlen 1,2,3 zugeordnet werden. Muster mit mehr Punkten werden vermutlich entsprechend geclustert und die Cluster addiert. Das heißt, daß vermutlich in den größeren Punktezahlen Zwischenergebnisse gespeichert, der Aufmerksamkeitsfokus verlagert, und die einzelnen Ergebnisse kombiniert werden müssen. Die Reaktionszeitergebnisse in der Klassifikationsaufgabe sprechen für diese Hypothese, da bei den größeren Punktezahlen ein deutlicher Anstieg der Verarbeitungszeit in beiden Gruppen zu erkennen ist. Neuroleptika-naive, ersterkrankte schizophrene Patienten unterscheiden sich von ihren gesunden Kontrollen durch einen mit der Punktezahl steigenden Zeitbetrag, der - wie die Differenzbildung der Reaktionszeiten von Klassifikations- und Identifikationsaufgabe zeigt – dem der Identifikationsaufgabe entspricht. Dies bedeutet, daß die in der Klassifikationsaufgabe zusätzlich beanspruchten kognitiven Prozesse in beiden Gruppen im selben zeitlichen Rahmen ablaufen, und - was die Reaktionszeitanalyse angeht - als ungestört anzusehen sind. Auch die Hypothese, daß bei wachsender Zahl potentiell reaktionsrelevanter Merkmale eine Verlängerung der Reaktionszeit aufgrund der Wahrnehmung und Prüfung dieser Merkmale bei Schizophrenen auftritt, muß als widerlegt betrachtet werden.

Die Reaktionszeitverlängerung bei schizophrenen Patienten in der Klassifikationsaufgabe kann daher wahrscheinlich durch eine selektive Störung der Response Selektion erklärt werden.

Auch der Vergleich der Reaktionszeiten von Patienten mit einer Zwangserkrankung und ihren gesunden Kontrollen ergab einen erhöhten Zeitverbrauch in der klinischen Gruppe. Wie die Differenzen der Reaktionszeiten der beiden hier gemessenen Aufgabentypen zeigen, ist das Verhalten der OCD-Patienten generell durch einen Zeit-Offset bei der Lösung der Klassifikationsaufgaben gekennzeichnet. Bei komplexeren Punktemustern wird zusätzlich eine weitere Erhöhung des Zeitverbrauches beobachtbar. Im Gegensatz zum Ergebnis bei den schizophrenen Patienten muß in der OCD-Gruppe vom Vorliegen einer Störung von eher perzeptiv orientierten Prozessen ausgegangen werden.

Um die Interpretation der Reaktionszeitergebnisse zu überprüfen, wurde simultan zur Aufgabenbearbeitung 21-Kanal-EEG abgeleitet. Um Doppelbelastungen – insbesondere für die Patienten - zu vermeiden, wurden Augenbewegungen nicht zurückgemeldet. Damit die erheblich artefaktbelasteten Daten überhaupt auswertbar waren, wurde ein auf nonparametrischer Regression beruhendes Artefakteliminationsverfahren entwickelt. Mit Hilfe dieses Verfahrens konnte die Zahl unauswertbarer Reizpräsentationen in allen vier Gruppen auf unter 10% reduziert werden und damit die Untersuchungsdauer für Kontrollprobanden und klinische Gruppen gleich und relativ kurz gehalten werden. Es zeigte sich aber, daß die bipolare Registrierung von vertikalem und horizontalen EEG im Vergleich zwischen OCD- und Kontrollgruppe für eine vollständige Artefaktelimination nicht hinreichend ist. Unter Verwendung zusätzlicher Kanäle im Vergleich zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden dagegen konnte eine zufriedenstellendere Artefaktbereinigung erreicht werden. Das Problem des 'overfitting' parametrischer Regressionsansätze ergab sich hier nicht.

Aus dem artefaktbereinigten EEG wurden kognitive Signale mit Hilfe des Averaging geschätzt. Um die räumliche Auflösung der ERP zu erhöhen, wurden sie in referenzfreie stromdichtenproportionale Quellableitungen nach Perrin und Mitarbeitern (1987, 1989) verrechnet. Die Quellableitungen erwiesen sich insgesamt als besser lokalisatorisch interpretierbar als die Potentiale, wenn auch für eine präzisere Zuordnung von

Biosignalphänomenen und Hirnstrukturen wesentlich mehr Elektroden und eine geeignetere Referenz notwendig sind (Nunez 1990).

Um eine Interpretationshilfe bei Amplitudenunterschieden zwischen den Gruppen zu entwickeln, wurden zusätzlich die Beträge der komplexen Envelopes des gefilterten Roh-EEG, bzw. der Quellableitungen, gemittelt. Amplitudenunterschiede in ERP und mittleren Quellen wurden nur dann als Aktivitätsunterschiede gewertet, wenn auch in den Beträgen Unterschiede nachweisbar waren. Es zeigte sich, daß Gruppenunterschiede im Sinne einer Amplitudenreduktion einzelner Deflektionen bei den schizophrenen Patienten wahrscheinlich eher durch eine gegenseitige Aufhebung von Deflektionen unterschiedlicher Polarität zu erklären sind, als durch ein Absinken der Aktivität bei den Patienten.

Als besonders wichtig erwies sich diese Aktivitätskontrolle bezüglich der frontopolen Elektrodenpositionen. In beiden Aufgabentypen sind die Biosignale der schizophrenen Patienten durch wesentlich geringer ausgeprägte Positivierungen gekennzeichnet als bei den gesunden Personen. Bei der Analyse der komplexen Envelopes jedoch zeigte sich gleiche oder sogar mehr kortikale Aktivität bei den schizophrenen Patienten, die sich in den Einzeltrials als phasische, um eine Nulllinie oszillierende Deflektionen darstellte. Ähnliche Befunde ergaben sich für die Elektrodenpositionen F7 und F8. Die Alternativerklärung, daß es sich nicht um kortikale Aktivität, sondern um Reste unvollständig eliminierter Augenbewegungen handelt, kann vermutlich ausgeschlossen werden, da sich Augenbewegungen an den frontalen Kanälen eher als positive Deflektionen bemerkbar machen und die gesunden Personen, obwohl sie weniger Artefakte aufwiesen, die höheren Positivitäten zeigten. So erscheint es gerechtfertigt, die Unterschiede zwischen den Gruppen als einen Hinweis auf eine erhöhte frontale Aktivität bei den Patienten – möglicherweise im Sinne einer erhöhten Beanspruchung des von Frith (1987, 1992, Pantelis & Brewer 1997) postulierten präfrontal lokalisierten Monitors – zu interpretieren.

Echte Aktivitätsunterschiede zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Personen dagegen ergaben sich im Latenzbereich der P300 an den posterioren Ableitepositionen in beiden Aufgabentypen. Occipital betont waren diese positiven Biosignaledeflektionen bei den Patienten kleiner als in der gesunden Gruppe. Wahrscheinlich handelt es sich bei diesen Unterschieden um ein Äquivalent der aus Untersuchungen mit dem akustischen Oddball-Paradigma bekannten P300-Reduktion, der lange Zeit die Qualität eines Trait-Markers für Schizophrenie zugeschrieben wurde. Überraschend

ist, daß diese als modalitätsunspezifisch angesehene Komponente ihr Maximum weniger centro-parietal, sondern eher occipital erreicht.

Möglicherweise lassen sich die Befunde zur posterioren P300 so interpretieren, daß die gesunden Personen im Latenzbereich bis 250 ms die Reizinformation kortikalen Strukturen zur Verarbeitung zur Verfügung stellen und danach eine im Sinne des 'inhibitory sculpturing' (Steriade, Jones & Llinas 1990) zu verstehende Nachverarbeitung stattfindet. Diese Inhibition macht sich in einer hochamplitudigen P300, die eventuell auch durch kontrollierte Prozesse beeinflusst wird (Rösler 1982), bemerkbar. Bei schizophrenen Patienten wäre dann dieser inhibitorische Prozeß schwächer ausgeprägt und die Verarbeitung mit weniger hochamplitudigen, phasischeren Deflektionen positiver und negativer Polarität korreliert. Dieses Bild, das sich bei der visuellen Inspektion von gefilterten Einzeltrials häufig zeigt, erinnert an wiederholte visuell evozierte Potentiale (VEPs) und könnte auf ein wiederholtes Inspizieren der visuellen Reizumwelt hinweisen.

Bei den Zwangspatienten ergab sich ein wesentlich verschiedenes Bild. Hier erreichen die posterioren P300-artigen Positivitäten parietal betont höhere Amplituden als in der Kontrollgruppe. Dies kann als Hinweis auf ein Überwiegen des kontrollierten Modus (Rösler 1982) der Informationsverarbeitung gewertet werden, was in Einklang mit der Symptomatik der Patienten steht.

Das Ergebnis der Analyse der bioelektrischen Hirnsignale beider klinischer Gruppen deutet auf erhöhte Anstrengungen bei der Aufgabenlösung hin. Jedoch scheinen die Zwangspatienten eher zu einer Variante 'normaler' Verarbeitung zu tendieren, dem verstärkten Einsatz von Kontrollprozessen. Introspektiv gesehen kann Ähnliches auch bei gesunden Personen auftreten, wenn es um etwas für sie sehr wichtiges geht.

Bei schizophrenen Patienten dagegen ist die Verarbeitung möglicherweise wesentlich reizbetonter und findet weniger auf der Ebene der Nachverarbeitung mentaler Repräsentationen statt. Jedoch sichert sie eine Dauer von Reizverarbeitungsprozessen, die zumindest in der untersuchten Patientengruppe im Rahmen der von den gesunden Kontrollen gesetzten Norm liegt. Ein weiterer Hinweis, daß sich die Reizverarbeitung der schizophrenen Patienten schon sehr früh von der gesunder Personen unterscheidet, ist durch die Ergebnisse zur occipitalen und temporalen P100 und N100 gegeben. Dies deutet daraufhin, daß sensorische Informationen den Hemisphären bei schizophrenen Patienten und gesunden Personen in unterschiedlicher Weise zur Verfügung gestellt werden. Während die Gesunden in diesen VEP-Deflektionen eher eine

Rechtslateralisierung zeigen, finden sich in der Patientengruppe links die höheren Deflektionen. Dies kann dahingehend interpretiert werden, daß sprachliche Vermittlungsprozesse, besonders bei komplexeren Reizen, bei den Patienten in der weiteren Verarbeitung eine größere Rolle spielen.

Ein weiterer Hinweis, daß die Informationsverarbeitung der schizophrenen Patienten durch unterschiedliche Strategien gekennzeichnet ist, wird in den Ergebnissen am Vertex erkennbar. In der Klassifikationsaufgabe werden schon vor Stimulus-Onset bei den gesunden Personen Shifts nach Negativ erkennbar, die als Indikator früher, reaktionsvorbereitender Prozesse, möglicherweise in motorischen Supplementärarealen lokalisiert, verstanden werden können. Für diese Interpretation spricht die Lokalisation der massiven Negativitäten an Cz und Fz, die man als eine Überlagerung der Aktivität tangentialer Dipole in der Longitudinalfissur ansehen kann (Scherg 1990, Regan 1989). Insgesamt erreichen die gesunden Personen in der Vertexregion wesentlich höhere Amplituden in reaktionsvorbereitenden und –begleitenden Negativitäten als die schizophrenen Patienten. Diese dagegen zeigen in der P200 höhere Amplituden, die auch unabhängig von der Baselineverschiebung nachweisbar sind. Möglicherweise kann man diesen Befund dahingehend interpretieren, daß schizophrene Patienten nach Erscheinen eines Reizes aktiv im Sinne einer Schwellenverstellung (Elbert & Rockstroh 1987) ihre reaktionsvorbereitenden Strukturen hemmen. Dies führt zu der in den Reaktionszeiten nachweisbaren Verlängerung der Responseselektion.

Entsprechend dem Ergebnis der Reaktionszeitauswertung werden im Vergleich von Zwangspatienten und Gesunden in der Vertexregion keine Unterschiede erkennbar, die auf Dysfunktionen reaktionsvorbereitender Prozesse hinweisen. Die dort auftretenden Effekte können vermutlich vollständig durch die Verlängerung der Reaktionszeit - und damit latenzverschobener Motorpotentiale - aufgrund verlängerter Reizklassifikationsprozesse erklärt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß schon die im Rahmen der hier verwendeten Versuchsanordnung gemessenen Reaktionszeiten eine Trennung der beiden Patientengruppen möglich war und sich erste Hinweise auf unterschiedliche betroffene kognitive Subfunktionen ergaben.

Die simultane Erfassung bioelektrischer Hirnsignale ergab zusätzlich über die Reaktionszeitanalyse hinausgehende erste Einblicke in die Feinstruktur der involvierten kognitiven Prozesse. Vor allem konnte gezeigt werden, daß bei schizophrenen Patienten zwar die Responseselektion vermutlich zentral betroffen ist, jedoch Hinweise auf eine von Gesunden abweichende Form der Reizverarbeitung schon wesentlich früher



erkennbar werden. Diese betrifft sowohl die eigentliche Reizverarbeitung wie auch die Voreinstellung reaktionsvorbereitender kortikaler Strukturen. Eine Spezifikation dieser Störungen sollte mit Weiterentwicklungen des hier vorgestellten Ansatzes möglich sein.

#### 4 Abschließende Diskussion

Anliegen der vorliegenden Arbeit war die Suche nach Mustern gestörter kognitiver Subprozesse, die spezifisch für das Vorliegen einer schizophrenen Erkrankung und für die verschiedenen Phasen dieser Erkrankung sind. Es besteht die Hoffnung, damit einen Beitrag zu der von Kraepelin (1896) und Andreasen (1997) erhobenen Forderung nach einer Aufdeckung fundamentaler und kausaler Mechanismen psychiatrischer Erkrankungen zu leisten.

Basierend auf der von Marr (1982) vorgeschlagenen Analysestrategie der drei Ebenen in der Untersuchung kognitiver Systeme wurde versucht, eine Definition von Kognition und kognitiven Subprozessen zu entwickeln. Dabei nahm das Konstrukt des funktionell isolierbaren und - im Prinzip - neuroanatomisch lokalisierbaren Subprozesses eine zentrale Stellung ein. Diese Subprozesse sind funktional immer Teil eines algorithmischen Modells, entsprechend der zweiten Ebene der Marr'schen Strategie. Diese Modelle machen nicht nur Annahmen bezüglich der Zahl und Funktion der beteiligten Subprozesse, sondern auch bezüglich ihrer Interrelationen. Sie sind empirisch prüf- und falsifizierbar.

Auf der Basis dieser Annahmen wurden drei experimentelle Untersuchungen vorgestellt. Die erste beruhte auf den extrem vereinfachenden Annahmen der Reaktionszeitpsychologie mit ihren unabhängigen und seriell angeordneten Subprozessen. In der Untersuchung ersterkrankter schizophrener Patienten mit der auf Donders (1868) zurückgehenden Reaktionszeitdekomposition ergab sich eine selektive Störung von Responseselektionsprozessen, in denen richtig erkannte Perzepte in motorische Handlungen übersetzt werden. Diese Störung wurde durch neuroleptische Behandlung zum Preis einer Verlangsamung motorischer Prozesse gemindert, war aber auch bei chronisch erkrankten Patienten noch nachweisbar.

In einem zweiten Experiment wurde der - im Sinne der Lichtheim'schen Diagramme zu verstehende (siehe Shallice 1988) - Algorithmus der ersten Untersuchung durch die Annahme von schleifenförmigen Wiederholungen der gesamten Informationsverarbeitungssequenz erweitert. Als experimentelles Paradigma dienten Labyrinthaufgaben unterschiedlicher Komplexität, die mit unterschiedlich schwierigen Bewegun-

gen bearbeitet werden sollten. Das verwandte Design wurde aus der Logik der Sternberg'schen Methode der additiven Faktoren (1969) entwickelt. Es ergaben sich erneut Hinweise auf eine Störung der Responseselektion. Zusätzlich wurden jedoch auch Einflüsse aufmerksamkeitsallokierender Prozesse bemerkbar. Diese beiden Domänen erwiesen sich als in komplexer Interaktion zueinander stehend; d.h. Defizite von Responseselektionsprozessen können partiell kompensiert werden, wenn Aufgabencharakteristika, hier die Eigenschaften der laut Instruktion geforderten Bewegung, eine Umfokussierung der Aufmerksamkeit erzwingen. Aus diesem Ergebnis ergab sich die Frage, ob das Responseselektionsdefizit der schizophrenen Patienten weniger eine Folge defizitärer Auswahlprozesse als vielmehr eine Folge von zu vielen wahrgenommenen Reaktionsalternativen ist.

Um Hinweise für eine Beantwortung dieser Frage zu sammeln, wurden in einem dritten Experiment Zahlenidentifikationsaufgaben und sogenannte 'dot enumeration'-Aufgaben präsentiert. Es wurde erwartet, daß das Identifizieren von Zahlen auf der Basis automatisch beanspruchter Schemata abläuft. Beim Feststellen der Zahl von zufällig angeordneten Punkten dagegen, müssen die Reize vom Beobachter organisiert werden, d.h. einzelne Subprozesse der Verarbeitungssequenz werden schleifenförmig wiederholt, bevor eine offene motorische Reaktion gezeigt werden kann. Dies kann dazu führen, daß bei einer Störung der Wahrnehmung von reaktionsrelevanten Reizmerkmalen die wahrgenommenen Reizmerkmale einzeln geprüft werden, und müßte die Reaktionszeiten erheblich verlängern. Andererseits erfordert die Verarbeitung großer Punktemuster ein Speichern von Zwischenergebnissen und ein Umfokussieren der Aufmerksamkeit auf zusätzliche abzusuchende Bereiche des Reizdisplays. Beim Vorliegen einer Störung bei der Initiierung dieser verdeckten, kognitiven Reaktionen sollte differentiell nach Vorgabe größerer Reize eine Verlängerung der Reaktionszeiten erkennbar werden. Das Ergebnis unmedizierter, ersterkrankter Schizophrener zeigte eine Verlängerung der Reaktionszeiten in den Identifikationsaufgaben, die durch eine defekte Responseselektion erklärbar sind. Partialisiert man diesen Zeitanteil aus den Reaktionszeiten in der Klassifikationsaufgabe, dann unterscheiden sich die reizaufnehmenden und reizorganisierenden Prozesse dieser Patienten nicht von denen gesunder Personen. Dieses Ergebnis stand im Gegensatz zu dem einer Stichprobe von Zwangspatienten, die keine Störung der Responseselektion, aber eine Dysfunktion bei den unmittelbar reizverarbeitenden Funktionen aufwiesen.

Um mehr über die in Frage stehenden Prozesse zu erfahren, wurden simultan zur Bearbeitung der Identifikations- und Klassifikationsaufgaben auch bioelektrische

Hirnsignale gemessen. Um Alternativerklärungen auszuschließen, wurden die Augenbewegungen diesen Patienten nicht rückgemeldet, und die durch Augenbewegungen entstandenen Artefakte durch ein nonparametrisches Regressionsverfahren eliminiert. Dieses erwies sich als wesentlich effizienter als zuvor eingesetzte parametrische Ansätze.

Bei der Analyse der bioelektrischen Hirnsignale ergaben sich zahlreiche zusätzliche Hinweise auf Unterschiede in der Reizverarbeitung und Reaktionsvorbereitung zwischen den untersuchten klinischen Stichproben und den Kontrollgruppen. Jedoch erfolgte die Auswertung der Biosignale traditionell auf der Basis von Mittelungsmethoden. Um einen ersten Eindruck darüber zu erhalten, ob die Variation der experimentellen Bedingungen überhaupt einen Einfluß auf die sich in den Biosignalen spiegelnde Hirnaktivität nimmt, erscheint dies legitim. Jedoch widersprechen sich die den Mittelungsmethoden der ERP-Forschung zugrundeliegende Annahme der Stationarität des Signalanteils im EEG von Trial zu Trial und die in der vorliegenden Arbeit vertretene Definition von kognitiven Prozessen als adaptiv (Krieger et al. 1995). Kognitive Prozesse ändern sich von Reaktion zu Reaktion. Führen kognitive Subprozesse zu positiven und negativen Deflektionen auf der Skalpoberfläche, dann sollten sich diese Deflektionen von Trial zu Trial in ihrer zeitlichen Lage und in ihren Amplitudencharakteristika ändern. Eine Mittelung von getriggerten EEG-Zeitabschnitten kann daher nur einen vagen Eindruck von den wirklichen kognitionsbezogenen kognitiven Hirnsignalen liefern. Abhilfe können hier nur sogenannte Einzeltrial-basierte Signalschätzverfahren liefern, die den auf den Ablauf spezifischer kognitiver Prozesse zurückzuführenden Signalanteil im EEG für jede Millisekunde der Dauer einer Aufgabenlösung bestimmen. Nur auf der Basis derartiger Methoden können elektro-physiologische Methoden ihren oft zitierten Vorteil der hohen zeitlichen Auflösung zum Tragen bringen.

Das Problem von Einzeltrial-schätzverfahren ist aber, daß unbekannt ist, wie die wahren kognitiven Signale aussehen. Es ist denkbar, daß das Resultat eines perfekt arbeitenden Verfahrens genauso komplex wie das Roh-EEG ist. Notwendig sind also geeignete Klassifikationsmethoden für bioelektrische Hirnsignale. Dabei dürften rein statistische Ansätze (Schürmann 1996), bei denen der Forscher nur noch das Ergebnis im kognitionspsychologischen Kontext interpretieren muß, wenig erfolgversprechend sein.

Wesentlich einfacher dürfte die Klassifikation bioelektrischer Phänomene werden, wenn differenzierte Annahmen über die zugrundeliegenden kognitiven Prozesse vorliegen. Je detaillierter diese Annahmen sind, desto stärker wird sich das Klassifikati-

onsproblem vereinfachen. Es besteht die Hoffnung, daß der in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Ansatz des "diagram making" (Lichtheim 1885, siehe Shallice 1988) dazu einen Beitrag leistet.

Obwohl die in der vorliegenden Arbeit verwendeten algorithmischen Modellannahmen extrem vereinfachend sind, sind sie falsifizierbar und erweiterbar. Auf der Basis der mit ihrer Hilfe gewonnenen Ergebnisse können neue Modelle mit neuen Versuchsanordnungen entwickelt werden. Mit diesen können zusätzlich Aspekte kognitiver Prozesse und ihrer Störungen experimentell untersucht werden.

So wäre der nächste Schritt in der Fortsetzung der hier begonnenen Untersuchungsreihe eine Verbindung der Handlungsschleifen von Experiment 2 mit denen die Reizwahrnehmung organisierenden kürzeren Schleifen von Experiment 3. Als Versuchsanordnung böten sich die vorgeschlagenen "Item-isierten" Labyrinth an. Das Verhalten an der Aufgabenlösung beteiligter kortikaler Module könnte mit Hilfe einer verfeinerten auf Single-Trial Basis erfolgenden Schätzung kognitionsbezogener Signale aus dem hoch auflösenden EEG beobachtet werden.

Auf der Basis dieser Experimente könnten dann wiederum neue verfeinerte Modelle der Kognition entwickelt werden, die vielleicht Stück für Stück zu einem Verständnis kognitiver Störungen schizophrener Personen beitragen.

- ABBRUZZESE M, BELLODI L, FERRI S, SCARONE S. Frontal lobe dysfunction in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological study. *Brain Cogn*; 1995: 27: 202-12.
- ADLER LE, PACHTMANN E, FRANKS RD, PECEVICH M, WALDO MC, FREEDMAN R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 1982: 17, 639-654.
- ALAIN C, HARGRAVE R, WOODS DL. Processing of auditory stimuli during visual attention in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 1998: 44, 1151-1159.
- ALLEN PA, MADDEN DJ. Evidence for a parallel input serial analysis model of word processing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*; 1990: 16, 48-64.
- ALLPORT DA. Pattern and actions: Cognitive mechanisms are content specific. In: CLAXTON G. ed. *Cognitive Psychology*. London: Routledge, 1980, 112-153.
- ANDERSON JR. Acquisition of cognitive skill. *Psychol Rev*; 1982: 89, 369-406.
- ANDERSON JR. *Cognitive psychology*. New York: W.H. Freeman, 1995.
- ANDERSON JA, ROSENFELD E. eds. *Neurocomputing: Foundations of Research*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press, 1988.
- ANDERSON J, GORDON E, BARRY RJ, RENNIE C, GONSALVEZ C, PETTIGREW G, BEUMONT PJ, MEARES R. Event related response variability in schizophrenia: effect of intratrial target subsets. *Psychiatry Res*; 1995: 56, 237-243.
- ANDERSON J, GORDON E, BARRY RJ, RENNIE C, BEUMONT PJ, MEARES R. Maximum variance of late component event related potentials (190-240 ms) in unmedicated schizophrenic patients. *Psychiatry Res*; 1995: 56, 229-236.
- ANDREASEN NC. The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa City, IA: The University of Iowa, 1984a.
- ANDREASEN NC. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Iowa City, IA: The University of Iowa, 1984b.
- ANDREASEN NC, CARPENTER WT. Diagnostic and classification of schizophrenia. *Schiz Bull*; 1993: 19, 199-214.
- ANDREASEN NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophrenia Res*; 1997a: 28, 105-109.
- ANDREASEN NC. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: A project for a scientific psychopathology. *Science*; 1997b: 275, 1586-1593.
- ANDREASEN NC, OLSON S. Negative vs. Positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*; 1982: 39, 789-794.
- ANDREASEN NC, ROY MA, FLAUM M. Positive and negative symptoms. In: HIRSCH SR, WEINBERGER DR. eds. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1995: 28-45.
- ANDERSON 1995
- ANNETT M. The binomial distribution of right, mixed and left handedness. *J Exp Psychol* 1967; 19: 327-333.
- APA (American Psychiatric Association). *DSM III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. revised. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1987.
- APA (American Psychiatric Association). *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4<sup>th</sup> ed. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
- ARBIB MA. *Brains, Machines, and Mathematics*. New York: Springer, 1987a.
- ARBIB MA. Levels of modeling of mechanisms of visually guided behavior. *Behav Brain Sciences*; 1987b: 10, 407-465.
- ARBIB MA. *The metaphorical brain 2*. New York: Wiley, 1989.
- ARBIB MA, CONKLIN EJ, HILL JC. *From schema theory to language*. New York, Oxford: University Press, 1987.
- ARIETTI S. *Schizophrenie*. München: Piper, 1985.

- BAARS BJ. How does a serial, integrated and very limited stream of consciousness emerge from a nervous system that is unconscious, distributed, parallel and of enormous capacity? In: BOCK GR, MARSH J. eds. *Experimental and Theoretical Studies of Consciousness*. Ciba Foundation Symposium. Chichester: Wiley, 1993, 282-303.
- BADDELEY A. *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press, 1986.
- BADDELEY A. Working memory: The interface between memory and cognition. *J Cogn Neuroscience*; 1992: 4, 281-288.
- BADDELEY A. Working memory or working attention ? In: Baddeley A, L Weiskrantz L. eds. *Attention: Selection, Awareness, and Control*. New York: Oxford University Press, 1993: 152-170.
- BALKENIUS C. Natural intelligence in artificial creatures. *Lund University Cognitive Studies* 37: 1995.
- BARCH DM, CARTER CS. Selective attention in schizophrenia: relationship to verbal working memory. *Schizophr Res*; 1998: 33, 53-61.
- BARTLETT FC. *Remembering*. Cambridge: Cambridge University Press, 1932.
- BEERS SR, ROSENBERG DR, DICK EL, WILLIAMS T, O'HEARN KM, BIRMAHER B, RYAN CM. Neuropsychological study of frontal lobe function in psychotropic-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*; 1999: 156, 5, 777-779.
- BEGLEITER H. ed. *Evoked brain potentials and behavior*. New York: Plenum Press, 1979.
- BERGER H. Das Elektroencephalogramm des Menschen. *Nova Acta Leopoldina*; 1938: 6, 172-309.
- BERMAN KF, ZEC RF, WEINBERGER DF. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry*; 1986: 43, 126-135.
- BERMAN KF, ILLOWSKY BP, WEINBERGER DF. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: IV. Further evidence for regional and behavioral specificity. *Arch Gen Psychiatry*; 1988: 45, 661-622.
- BERMAN KF, TORREY EF, DANIEL DG, WEINBERGER DF. Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Arch Gn Psychiatry*; 1992: 49, 927-934.
- BIRBAUMER N, ELBERT T, CANAVAN AGM, ROCKSTROH B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev*; 1990: 70, 1-41.
- BLACK IB. *Information in the Brain*. Cambridge (Mass.): MIT Press, 1991
- BLACKWOOD DH, WALLEY LJ, CHRISTIE JE, BLACKBURN IM, St-CLAIR DM, Mc-INNES A. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiat*; 1987: 150, 154-160.
- BLAIR RC, KARNISKI W. An alternative method for significance testing of waveform difference potentials. *Psychophysiology*; 1995: 30, 518-524.
- BLEULER E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: ASCHAFFENBURG G. ed. *Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig, Wien: Deuticke, 1911.
- BLEULER E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Heidelberg: Springer, 1969<sup>11</sup>.
- BOUCART M, MOBAREK N, CUERVO C, DANION JM. What is the nature of increased Stroop interference in schizophrenia ? *Acta Psychol*; 1999: 101, 3-25.
- BRAFF DL. Information processing and attentional abnormalities in the schizophrenic disorders. In: MAGARO PA. ed. *Cognitive Bases of Mental Disorders*. Newbury Park: Sage, 1991, 262-307.
- BRAFF DL. Information Processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1993: 19, 233-259.
- BRANDEIS D, LEHMANN D. Event-related potentials of the brain and cognitive processes: Approaches and applications. *Neuropsychologia*; 1986: 24, 151-168.

- BRAVER TS, BARCH DM, COHEN JD. Cognition and Control in Schizophrenia: A computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry*; 1999: 46, 312-328.
- BREBION G, SMITH MJ, GORMAN JM, AMADOR X. Reality monitoring failure in schizophrenia: the role of selective attention. *Schizophr Res*; 1996: 22, 173-180.
- BRECHER M, PORJESZ B, BEGLEITER. Late positive component amplitude in schizophrenics and alcoholics in two different paradigms. *Biol Psychiat*; 1987: 18, 661-674.
- BROADBENT DE. Perception and Communication. London: Academic Press, 1958.
- BROADBENT DE, GREGORY M. Donders' B- and C-reactions and S-R compatibility. *J Exp Psychol* 1962: 63: 575-578.
- BROEN WE, STORMS LH. Lawful disorganization: The process underlying a schizophrenic syndrome. *Psychological Review*; 1966: 73, 265-279.
- BROWN TC, CARR TH. Automaticity in skill acquisition: Mechanisms for reducing interference in concurrent performance. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*; 1989: 15, 686-700.
- BÜTTNER-WSTPHAL H, HAND I. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Deutsche Übersetzung und Bearbeitung. *Verhaltenstherapie*; 1991: 1, 226-233.
- BUSS AH, LANG PJ. Psychological deficit in schizophrenia: I. Affect, reinforcement, and concept attainment. *J Abnorm Psychol*; 1965: 70, 2-24.
- CALLAWAY E, NAGHDI S. An information processing model for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 1982: 39, 339-347.
- CANAVAN AGM. Stylus-maze performance in patients with frontal lobe lesions: effects of signal valency and relationship to verbal and spatial abilities. *Neuropsychologia* 1983: 21: 375-382.
- CARAMAZZA A. On drawing interferences about the structure of normal cognitive systems from the analysis of patterns of impaired performance: The case for single case studies. *Brain and Cognition*; 1986: 5, 41-66.
- CARTER CS, ROBERTSON LC, NORDAHL TE. Abnormal processing of irrelevant information in chronic schizophrenia: selective enhancement of Stroop facilitation. *Psychiatry Res*; 1992: 41, 137-146.
- CARTER CS, MINTUN M, NICHOLAS T, COHEN JD. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O] H<sub>2</sub>O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry*; 1997: 154, 1670-1675.
- CATON R. The electric current of the brain, *Br med J*; 1875: 2, 278
- CATTS SV, SHELLEY AM, WARD PB, LIEBERT B, CONAGHY N, ANDREWS S, MICHIE PT. Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 1995, 152, 213-219.
- CAVE KR, WOLFE JM. Modelling the role of parallel processing in visual search. *Cognitive Psychology*; 1990: 22, 225-271.
- CAVADA C, GOLDMAN-RAKIC PS. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol* 1989: 287: 422-45.
- CHAPMAN LJ, CHAPMAN JP. The measurement of differential deficit. *J Psychiat Res* 1978: 14: 303-311.
- CHASE W, MCCARTHY G, SQUIRES K, SCHVANEVELDT R. Mental chronometry. In: DONCHIN E. ed. *Cognitive Psychophysiology*. Hillsdale: Erlbaum: 1984, 249-302.
- CHENG PW. Restructuring versus automaticity: Alternative accounts of skill acquisition. *Psychol Rev*; 1985: 92, 414-423.
- CLAYTON IC, RICHARDS JC, EDWARDS CJ. Selective attention in obsessive-compulsive disorder. *J Abnorm Psychology*; 1999: 108, 171-175.

- COHEN R. Probleme bei der Erfassung kognitiver Störungen bei endogenen Psychosen. In: GAEBEL W, LAUX G. eds. *Biologische Psychiatrie*. Berlin: Springer, 1992: 183-188.
- COHEN BD, CAMHI J. Schizophrenic performance in a word communication task. *J Abnorm Psychol*; 1967: 72, 240-246.
- COHEN BD, NACHMANI G, ROSENBERG S. Referent communication disturbances in acute schizophrenia. *J Abnorm Psychol*; 1974: 83, 1-14.
- COHEN JD, DUNBAR K, MCCLELLAND JL. On the control of automatic processes: A parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychol Rev*; 1990: 97, 332-361.
- COHEN JD, SERVAN-SCHREIBER D. Context, cortex and dopamine: A connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol Rev*; 1992: 99, 45-77.
- COLES MGH. Modern mind-reading: Psychophysiology, physiology and Cognition. *Psychophysiology*; 1989: 26, 251-269.
- COLES MGH, SMID HGOM, SCHEFFERS MK, OTTEN LJ. Mental chronometry and the study of human information processing. In: RUGG MD, COLES MGH. eds. *Electrophysiology of mind*. Oxford: Oxford University Press, 1995: 86-131.
- CONDRA Y R, STEINHAEUER SR, COHEN JD, van KAMMEN DP, KASPA REK A. Modulation of language processing in schizophrenia: Effects of context and haloperidol on the event-related potential. *Biol Psychiatry*; 1999: 45, 1336-1355.
- COOK TD, CAMPELL DT. *Quasi experimentation: Design and analysis issues*. Houghton: Mifflin, 1979.
- CROW TJ. Modular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *Brit Medical J*; 1980: 280, 66-68.
- CRUIKSHANK RM. Human occipital brain potentials. *J Exp Psychol*; 1937, 625-641
- CRUSE H, DEAN J, HEUER H, SCHMID RA. Utilisation of sensory information for motor control. In: NEUMANN O, PRINZ W. eds. *Relationships between Perception and Action*. Berlin: Springer, 1990, 43-80.
- DAMASIO A, ANDERSON SW: The frontal lobes. In: HEILMAN KM, VALENSTEIN E. eds. *Clinical Neuropsychology*. New York: Oxford University Press, 1993: 409-460.
- DAUM I, SCHUGENS MM, CHANNON S, POLKEY CE, GRAY JA. T-maze discrimination and reversal learning after unilateral temporal or frontal lobe lesions in man. *Cortex* 1991: 27: 613-622.
- DAVID AS. Spatial and selective attention in the cerebral hemispheres in depression, mania, and schizophrenia. *Brain and Cognition*; 1993: 23, 166-180.
- DAWSON GD. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1954: 6, 65-84.
- DeRENZI E, BARBIERI C. The incidence of the grasp reflex following hemispheric lesion and its relation to frontal damage. 1992; 115, 293-313.
- DESMEDT JE. P300 in serial tasks: An essential post decision closure mechanism. In: KORNHUBER HH, DEECKE L. eds. *Motivation, motor and sensory processes of the brain*. Amsterdam: Elsevier, 1980: 682-686.
- DESMEDT JE, CHALKLIN V, TOMBERG C. Emulation of somatosensory evoked potential (SEP) components with the 3-shell head model and the problem of "ghost potential fields" when using an average reference in brain mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1990: 77, 243-258.
- DESMEDT JE, TOMBERG C, RASPE G, DUCARME D. Inadequacy of the average reference for identifying focal changes in EEG and evoked potential studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1993: 88, 534-535.
- DETWEILER M, SCHNEIDER W. Modelling the acquisition of dual task skills in a connectionist/ control architecture. In: DAMOS D. ed. *Multiple-task performance: Selected topics*. London: Taylor & Francis, 1991, 69-99.



- DONCHIN E. Event-related brain potentials: a tool in the study of human information processing. In: BEGLEITER H. ed. *Evoked brain potentials and behavior*. New York: Plenum Press, 1979: 13-88.
- DONCHIN E, COLES MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating. *Behav Brain Sciences*; 1988: 11, 357-374.
- DONDERS FC. Die Schnelligkeit psychischer Prozesse. *Reicherts's & Dubois Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medizin* 1868: 657-681.
- DÖRNER D. Problemlösen als Informationsverarbeitung. Stuttgart: Kohlhammer, 1976.
- DUFFY FH, BARTELS PH, BURCHFIELD JL. Significance probability mapping: an aid in the topographic analysis of brain electrical activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1981: 51, 455-462.
- DUNCAN CC, MORIHISA JM, FAWCETT RW, KIRCH DG. P300 in schizophrenia: State or trait marker. *Psychopharmacol Bull*; 1987a: , 497-501.
- DUNCAN CC, PERLSTEIN WM, MORIHISA JM. The P300 Metric in schizophrenia: Effects of probability and modality. in: JOHNSON R Jr., ROHRBAUGH JW, PARASURAMAN R (Eds.) *Current Trends in Event-Related Potential Research*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1987b: suppl 40, 670-674.
- EGAN MF, DUNCAN CC, SUDDATH RL, KIRCH DG, MIRSKY AF, WYATT RJ. Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*; 1994: 11, 259-271.
- ELBERT T, ROCKSTROH B. Threshold regulation - a key to the understanding of the combined dynamics of EEG and event-related potentials. *J. Psychophysiol*; 1987: 4, 317-333.
- ENGELKAMP J, PECHMANN T. Kritische Anmerkungen zum Begriff der mentalen Repräsentation. *Sprache & Kognition*; 1988: 7, 2-11.
- FARAH MJ. Neuropsychological interference with an interactive brain: A critique of the "locality" assumption. *Behav Brain Sciences*; 1994: 17, 43-104.
- FAUX SF, McCARLEY RW, NESTOR PG, SHENTON ME, POLLAK SD, PENHUNE V, MONDROW E, MARCY B, PETERSON A, HORVATH T, DAVIS KL. P300 topographic asymmetries are present in unmedicated schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1993: 88, 32- 41.
- FODOR JA. *The Modularity of Mind*. Cambridge: MIT Press, 1983.
- FORD JM, WHITE P, LIM KO, PFEFFERBAUM A. Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. *Biol Psychiatry*; 1994a: 35, 96-103.
- FORD JM, WHITE PM, CSERNANSKY JG, FAUSTMAN WO, ROTH WT, PFEFFERBAUM A. ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication. *Biol Psychiat*; 1994b: 36, 153-170.
- FORD JM, MATHALON DH, MARSH L, FAUSTMAN WO, HARRIS D, HOFF AL, BEAL M, PFEFFERBAUM A. P300 amplitude is related to clinical state in severely and moderately ill patients with schizophrenia. 1999: 46, 94-101.
- FRACKER ML, WICKENS CD. Resources, confusion, and compatibility in dual-axis tracking: Displays, controls, and dynamics. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*; 1989: 15, 80-96.
- FREEDMAN B, SQUIRES-WHEELER E. Event-related potentials (ERP) as indicators of risk for schizophrenia. *Schiz Bull*; 1994: 20, 63-76.
- FREEDMAN R, ADLER LE, GERHARDT GA, WALDO M, BAKER N, ROSE GM, DREBING C, NAGAMOTO H, BICKFORD-WIMER P, FRANKFS R. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schiz Bull*; 1987: 13, 669-678.
- FRICKE R. *Über Meßmodelle in der Schulleistungsdiagnostik*. Düsseldorf: Schwann, 1972.
- FRIEDMAN D. Endogenous scalp-recorded brain potentials in schizophrenia: a methodological review. In: STEINHAUER SR, GRUZELIER JH, ZUBIN J. eds. *Hand-*

- book of schizophrenia. Vol. 5. Neuropsychology, psychophysiology, and information processing. Amsterdam: Elsevier, 1991: 91-127.
- FRIEDMAN HR, GOLDMAN-RAKIC PS. Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *J Neurosci* 1994; 14: 2775-88.
- FRISTON KJ. SPM Short course notes. Institute of Neurology, Wellcome Dept of Cognitive Neurology, 1997a.
- FRISTON KJ. Linking brain and behaviour. In: FRACKOWIAK RSJ, FRISTON KJ, FRITH CD, DOLAN RJ, MAZIOTTA JC. Human brain function. San Diego: Academic Press, 1997b.
- FRITH CD. Consciousness, information processing, and schizophrenia. *Brit J Psychiat*; 1979: 134, 225-235.
- FRITH CD. The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. *Psychol Med* 1987; 7: 631-638.
- FRITH CD. The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia. Hove: Lawrence Erlbaum, 1992.
- FRITH CD, DONE DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry*; 1988: 153, 437- 443.
- FUCHS M, WAGNER M, KÖHLER T, WISCHMANN HA. Linear and nonlinear current density reconstructions. *J Clin Neurophysiol*; 1999: 16, 267-295.
- GABRIELI J. Contribution of the basal ganglia to skill learning and working memory in humans. In: HOUK JC, DAVIS JL, BEISER DG. eds. Models of information processing in the basal ganglia. Cambridge: MIT Press, 1995.
- GALLHOFFER B, BAUER U, GRUPPE H, KRIEGER S, LIS S. First episode schizophrenia: the importance of compliance and preserving cognitive function. *J Prac Psych and Behav Hlth* 1996a; 2: 16-24.
- GALLHOFFER B, BAUER U, LIS S, KRIEGER S, GRUPPE H. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuropsychopharmacology* 1996b; 6: 14-20.
- GALLHOFFER B, KRIEGER S, LIS S, HARGARTER L, RÖDER C, LAMMERS C, MEYER-LINDENBERG A. Cognitive Dysfunction in Schizophrenia: Maze-Solving Behavior in Treated and Untreated Patients. *CNS Spectrums* 1997; 6: 26-42.
- GALLHOFFER B, LIS S, MEYER-LINDENBERG A, KRIEGER S. Cognitive dysfunction in schizophrenia: a new set of tools for the assessment of cognition and drug effects. *Acta Psychiatr Scand*; 1999: 99 suppl 395, 118-128.
- GARMEZY N. Approach and avoidance behavior of schizophrenic and normal subjects as a function of reward and punishment. *Am Psychologist*; 1952: 7, 334.
- GARMEZY N. The prediction of performance in schizophrenia. In: HOCH P, ZUBIN J. Psychopathology of schizophrenia. New York: Grune and Stratton, 1966.
- GENE-COS N, RING HA, POTTINGER RC, BARRETT G. Possible roles for mismatch negativity in neuropsychiatry. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*; 1999: 12, 17-27.
- GHEZ C. Voluntary movement. In: KANDEL ER, SCHWARTZ JH. eds. Principles of Neural Science. New York: Elsevier, 1985, 487-501.
- GOLD JM, HERMANN BP, WYLER A, RANDOLPH C, GOLDBERG TE, WEINBERGER DR. Schizophrenia and temporal lobe epilepsy: A neuropsychological study. *Arch Gen Psychiat*; 1994: 51: 265-272.
- GOLDBERG G. Supplementary motor area structure und function: Review and hypotheses. *Behavioural Brain Sciences*; 1985: 8, 567-616.
- GOLDBERG TE, GOLD JM. Neurocognitive deficits in schizophrenia: In: HIRSCH SR, WEINBERGER DR. eds. Schizophrenia. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1995: 146-162.

- GOLDBERG TE, GOLD JM. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. In: BLOOM FE, KUPFER DJ. eds. *Psychopharmacology*. New York: Raven Press, 1995b, 1245- 1257.
- GOLDBERG TE, TORRY EF, WEINBERGER DR. Reply to Matching for education in studies of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 1992: 49, 246.
- GOLDBERG TE, RAGLAND DR, GOLD J, BIGELOW LB, TORREY EF, WEINBERGER DR. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 1990: 47, 1066- 1072.
- GOLDBERG TE, WEINBERGER DR, BERMAN KF, PLISKIN NH, PODD MH. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia. A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 1987: 44, 1008-1014.
- GOODMAN WK, PRICE LH, RASMUSSEN SA, MAZURE C, FLEISCHMANN RL, HILL CL, HENINGER GR, CHARNEY DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive scale; I. Development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry*; 1989: 46, 1012-1016.
- GOUROVITCH ML, GOLDBERG TE Cognitive deficits in schizophrenia: attention, executive functions, memory and language processing. In: PANTELIS C, NELSON HE, BARNES TRE. eds. *Schizophrenia: A neuropsychological perspective*. John Wiley & Sons, Chichester, 1997: 71-86.
- GRAPPERON J, DELAGE M. Stroop test and schizophrenia. *Encephale*; 1999: 25, 50-58.
- GRATTON G, COLES MHG, DONCHIN E. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1983: 55, 468-484.
- GREEN MF. *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective*. Boston: Allyn and Bacon, 1998.
- GREEN MF, SATZ P, GANZELL S, VACLAY JF. Wisconsin card sorting test performance in schizophrenia: Remediation of a stubborn deficit. *Am J Psychiatry* 1992: 149: 62-67.
- GROSSBERG S. *The adaptive brain: I, II*. Amsterdam: North Holland, 1987.
- GUPTA A. Differential hemisphere processing of information in schizophrenia. *J Psychiatr Res*; 1993; 27, 79-88.
- GUTHRIE D, BUCHWALD JS. Significance testing of difference potentials. *Psychophysiology*; 1991: 28, 240-244.
- HÄRDLE W. *Applied nonparametric regression*. Cambridge: Cambridge University Press, 1989.
- HANSEN JC, HILLYARD SA. Selective attention to multidimensional auditory stimuli in man. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*; 1983: 9, 1-19.
- HASHER L, ZACKS RT. Automatic and effortful processes in memory. *J Exp Psychol Gen*; 1979: 108, 356-388.
- HAVERMANS R, HONIG A, VUURMAN EFPM, KRABBENDAM L, WILMINK J, LAMERS T, VERHEECKE CJ, JOLLES J, ROMME MAJ, van PRAAG HM. A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophren Res*; 1999: 38, 151-158.
- HEATON RK. *Wisconsin Card Sorting Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1981.
- HECKER E. Die Hebephrenie. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*; 1871: 52, 394-429.
- HEINZE G. *Die Methode der kompetitiven akustischen und visuellen Stimulation zur Auslösung ereigniskorrelierter Potentiale*. Homburg/Saar: Habilitationsschrift, 1999.

- HEJDEN, van der AHC. Visual information processing and selection. In: Neumann O, Prinz W. Relationships between perception and action. Berlin: Springer, 1990, 203-226.
- HEMSLEY DR. An experimental psychological model for schizophrenia. In: HÄFNER H, GATTAZ WF, JANZARIK W. eds. Search of the Causes of Schizophrenia. Berlin: Springer, 1987, 179-188.
- HICK WE. On the rate of gain of information. Quarterly J Exp Psychology; 1952: 4, 11-26.
- HJORTH B. An On-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derevaluations. Electroencephalogr Clin Neurophysiol; 1975: 39, 526-530.
- HOFFMANN JE. Event-related potentials and automatic and controlled processes. in: ROHRBAUGH JW, PARASURAMAN R, JOHNSON R Jr. eds. Event-Related Brain Potentials, Basic Issues and Applications. New York, Oxford University Press, 1990, 145-157.
- HOLST Ev, MITTELSTAEDT H. Das Reafferenzprinzip. Naturwissenschaften; 1950: 37.
- HUBEL DH, WIESEL TN. Brain mechanisms of vision. Sci Am; 1979: 241, 150-162.
- HYMAN R. Stimulus information as a determinant of reaction time. J Exp Psychology; 1953: 45, 188-196.
- IRWIN DE, ANDREWS RV. Integration and accumulation of information accross saccadic eye movements. In: INUI T, McCLELLAND JL. eds. Attention and performance XVI: Information Integration in Perception and Communication. Cambridge, Massachusetts: MIT-Press, 1996: 125-156.
- JAMES W. Principles of Psychology. New York: Holt, 1890.
- JASPER HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol; 1958: 10, 371-375.
- JAVITT DC, GROCHOWSKI S, SHELLEY AM, RITTER W. Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus/interdeviant. Electroencephalogr Clin Neurophysiol; 1998: 108, 143-153.
- JAVITT DC, DONESHKA P, ZYLBERMAN I, RITTER W, VAUGHAN HG Jr Impairment of early cortical processing in schizophrenia: an event-related potential confirmation study. Biol Psychiatry; 1993: 33, 513-519.
- JOHNSON R Jr, DONCHIN E. Second Thoughts: Multiple P300s elicited by a single stimulus. Psychophysiol; 1985: 22, 182-194.
- JOHNSON-LAIRD PN. Mental models. Cambridge, Cambridge: University Press, 1983.
- JOHNSON-LAIRD PN. How could consciousness arise from the computations of the brain ? In: BLAKEMORE C, GREENFIELD S. eds. Mindwaves. Thoughts on Intelligence, Identity and Consciousness. Oxford: Blackwell, 1989, 247-258.
- JOHNSTON VS, MILLER DR, BURLESON MH. Multiple P3s to emotional stimuli and their theoretical significance. Psychophysiol; 1986: 23, 684-694.
- JOYCE EM, COLLISON SL, CRICHTON P. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. Psychol Med; 1996: 26, 39-49.
- KAHLBAUM K. Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Klinische Abhandlungen über psychische Krankheiten. Berlin: Hirschwald, 1874.
- KAHNEMAN D, TREISMAN A. Changing views of attention and automaticity. in: R PARASURAMAN, DAVIES DR, BEATTY J. eds. Varieties of Attention. New York: Academic Press, 1984, 29-61.
- KANDEL ER. Brain and behavior. In: KANDEL ER, SCHWARTZ JH. eds. Principles of Neural Science. New York: Elsevier, 1985a, 1-12.
- KANDEL ER. Central representation of touch. In: KANDEL ER, SCHWARTZ JH. eds. Principles of Neural Science. New York: Elsevier, 1985b, 316-330.

- KANDEL ER. Processing of form and movement in the visual system. in: ER Kandel, JH Schwartz eds. *Principles of Neural Science*. New York: Elsevier, 1985c, 366-383.
- KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL. eds. *Neurowissenschaften*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 1995.
- KAPLAN HI, SADOCK BJ, GREBB JA. *Synopsis of psychiatry*. 7<sup>th</sup> edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
- KARNATH HO, WALLECH CW, ZIMMERMANN P. Mental planning and anticipatory processes with acute and chronic frontal lobe lesions: a comparison of maze performance in routine and non-routine situations. *Neuropsychologia* 1991: 29: 271-290.
- KASAI K, OKAZAWA K, NAKAGOME K, HIRAMATSU KI, HATA A, FUKUDA M, HONDA M, MIYAUCHI M, MATSUSHITA M. Mismatch negativity and N2b attenuation as an indicator for dysfunction of the preattentive and controlled processing for deviance detection in schizophrenia: a topographic event-related potential study. *Schiz Res*; 1999: 35, 141-156.
- KATHMANN N, HOCHREIN A, UWER R. Effects of dual tasks demands on the accuracy of smooth pursuit eye movement. *Psychophysiol*. 1999: 36, 158-163.
- KATZNELSON RD. EEG recording, electrode placement, and aspects of generator localisation. In: NUNEZ PL ed. *Electrical fields of the brain*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1981a, 176-213.
- KATZNELSON RD. Normal modes of the brain: Neuroanatomical basis and a physical theoretical model. in: NUNEZ PL ed. *Electrical fields of the brain*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1981b, 401-442.
- KAWASAKI Y, MAEDA Y, HIGASHIMA M, NAGASAWA T, KOSHINO Y, SUZUKI M, DIE Y. Reduced auditory P300 amplitude, medial temporal volume reduction and psychopathology in schizophrenia. *Schizophr Res*; 1997: 26, 107- 115.
- KAY SR, OPLER LA, FISZBEIN A. The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schiz Bull*; 1987: 13, 261-276.
- KOLB B, IQ WISHAW. *Fundamentals of human neuropsychology*. New York: Freeman, 1995.
- KORNBLUM S, HASENBROUCQ T, OSMAN A. Dimensional overlap: Cognitive basis for stimulus-response compatibility - a model and taxonomy. *Psychol Rev*: 1990: 97, 253-270.
- KOSSLYN SM. Thought and Imagery. In: GAZZANIGA MS. ed. *The Cognitive Neuroscience*. Cambridge: MIT Press, 1995: 959-961.
- KOSSLYN SM, SUSSMAN AL. Roles of Imagery in perception: Or, there is no such thing as immaculate perception. In: GAZZANIGA MS. ed. *The Cognitive Neuroscience*. Cambridge: MIT Press, 1995: 1035-1042.
- KRAEPELIN E. *Psychiatrie*. Leipzig: Barth, 1896<sup>5</sup>.
- KRAEPELIN E. *Psychiatrie*. Leipzig: Barth, 1899<sup>6</sup>.
- KRAEPELIN E. Fragestellungen der klinischen Psychiatrie. *Zentralbl Nervenheilk Psychiatr*; 1905: 28, 573-590
- KRAMER AF, STRAYER DL, BUCKLEY. Development and transfer of automatic processing. *J Exp Psychol Hum Percept Perf*; 1990: 16, 505-522.
- KRIEGER S, JÄNCKE L, KALVERAM K-Th. Verwendung von Quellableitungen als Korrelate ereignisbezogener Potentiale bei klinischen Stichproben. In: BECKMANN H, LAUX G. eds. *Biologische Psychiatrie*. Berlin: Springer, 1988, 290-294.
- KRIEGER S, LIS S, BERTLING R, TEGELER J. Bioelektrische Hirnsignale während automatischer und kontrollierter Reizverarbeitung bei Ersterkrankten und chronisch paranoid Schizophrenen in Remission mit und ohne neuroleptische Medikation. In: SALETU B. ed. *Biologische Psychiatrie*. New York: Georg Thieme Verlag, 1989: 248-251.

- KRIEGER S, TEGELER J, SCHWEIZER A, BERTLING R, KALVERAM KT. Ereignisbezogene Potentiale und elementare Informationsverarbeitungsprozesse bei schizophrenen Patienten. In: HEINRICH K, BOGERTS B. eds. Pathophysiologische und pathomorphologische Aspekte bei schizophrenen Psychosen. Stuttgart: Schattauer, 1990: 73-94.
- KRIEGER S, TIMMER J, LIS S, OLBRICH HM. Some considerations on estimating event-related brain signals. *J Neural Transm*; 1995: 99, 103-129.
- KRIEGER S, LIS S, GALLHOFER B. Labyrinthaufgaben bei schizophrenen Patienten: Interaktionen von Perzeption und Handlung. In: MÖLLER HJ, MÜLLER eds. Schizophrenie - Moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie. Berlin: Springer, 1998: 243-253.
- KUFFLER SW, NICHOLLS JG, MARTIN RA. *From Neuron to Brain*. Sunderland: Sinauer, 1984.
- KUTAS M, HILLYARD SA. Reading between the lines: event-related potentials during natural sentence processing. *Brain Lang*; 1980: 11, 354-373.
- KUTAS M, HILLYARD SA. The lateral distribution of event-related potentials during sentence processing. *Neuropsychologia*; 1982: 20, 579-590.
- KUTAS M, DALE A. Electrical and magnetical readings of mental function. In: RUGG MD. ed. *Cognitive neuroscience*. Cambridge Massachusetts: MIT Press, 1997: 197-242.
- KUTAS M, MCCARTHY G, DONCHIN E. Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*; 1977: 197, 792-795.
- LA-BERGE D. Automatic information processing: a review. In: LONG J, BADDELEY A. eds. *Attention and Performance IX*. Hillsdale: Erlbaum, 1981, 173-186.
- LAPLANTE L, EVERETT J, THOMAS J. Inhibition through negative priming with Stroop stimuli in schizophrenia. *Br J Clin Psychol*; 1992: 31, 307-326.
- LEHMANN D. Spatial analysis of EEG and evoked potential data. In: DUFFY FH (Ed.) *Topographic mapping of brain electrical activity*. Boston: Butterworths, 1986, 29-61.
- LEHMANN D. Principles of spatial analysis. In: GEVINS AS, REMOND A. eds. *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology I. Analysis of Electrical and Magnetic Signals*. Amsterdam: Elsevier, 1987, 309-354.
- LEHMANN D. Brain electrical mapping of cognitive functions for Psychiatry: Functional micro-states. *Psychiatry Res*; 1989: 29, 385-386.
- LEHMANN D. Auswertung des evozierten Potential- oder ereigniskorrelierten Potential-Mappings. *Z. EEG-EMG*; 1992: 23, 1-11.
- LEHRL S. *Manual zum Mehrfach-Wortwahl-Test (MWT)*. Erlangen: Perimed, 1977.
- LEZAK MD. The problems of assessing executive functions. *Int J Psychology*; 1982: 17, 281- 297.
- LIDDLE PF. Syndromes in schizophrenia and their neuropsychological and neuro-anatomical correlates. In: PANTELIS C, NELSON HE, BARNES TRE. eds. *Schizophrenia: A neuropsychological perspective*. John Wiley & Sons, Chichester, 1997: 299- 313.
- LIDDLE PF, FRISTON KJ, FRITH CD, FRACKOWIAK RS. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med*; 1992: 85, 224-227.
- LOGAN GD. Attention in character-classification tasks: Evidence for the automaticity of component stages. *J Exp Psychol Gen*; 1978: 107, 32-63.
- LOPEZ da SILVA F, van ROTTERDAM A. Biophysical aspects of EEG and MEG generation. In: NIEDERMEYER E, LOPEZ da SILVA F. eds. *Electroencephalography*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1982, 15-26.
- LUBOW RE, GEWIRTZ JC. Latent inhibition in humans: data, theory, and implications for schizophrenia. *Psychol Bull*; 1995: 117, 87-103.
- LUCIANA M. Facilitation of working memory in humans by a D2 dopamine receptor agonist. *J Cognitive Neuroscience* 1992: 4: 58-68.
- LURIA AR. *Higher cortical functions in man*. London: Tavistock, 1966.

- LURIA AR. The working Brain. Harmondsworth: Penguin, 1973.
- LUTZENBERGER W, ELBERT Th, ROCKSTROH B. A brief tutorial on the implications of volume conduction for the interpretation of the EEG. *J Psychophysiol*; 1987: 1, 81-89.
- Mac KAY DG. The organization of perception and action. New York: Springer, 1987.
- Mac KAY DM. Source density analysis of scalp potentials during evaluated action: I. Coronal distribution. *Exp Brain Res*; 1984: 54, 73-85.
- MACKWORTH NH. The breakdown of vigilance during prolonged visual search. *Quart J Exp Psychol*; 1948: 1, 6-21.
- Mac LEOD CM, DUNBAR K. Training and Stroop-like interference: Evidence for a continuum of automaticity. *J Exp Psychol Learning Mem Cogn*; 1988: 14, 126-135.
- Mac LEOD P, McLAUGHLIN C, NIMMO-SMITH I. Information encapsulation and automaticity: Evidence from the visual control of finely timed actions. In: POSNER MI, MARIN OSM. eds. *Attention and Performance XI*. Hillsdale, Erlbaum, 1985, 391-406.
- MAGARO PA. Psychosis and schizophrenia. In: SPAULDING W, COLE JK. eds. *Theories of Schizophrenia and Psychosis*. London: University of Nebraska Press 1984, 157-230.
- MAGARO PA, CHAMRAD DL. Information processing and lateralisation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 1983a: 18, 29-44.
- MAGARO PA, CHAMRAD DL. Hemispheric preference of paranoid and nonparanoid schizophrenics. *Biol Psychiatry*; 1983b: 18, 1269-1285.
- MANDLER G. *Cognitive Psychology*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum, 1985.
- MANDLER G, SHEBO BJ. Subitizing : An analysis of its component processes. *J Exp Psychol Gen*; 1982: 111, 1-22.
- MARR D. Early processing of visual information. *Phil Transact R Soc Lond B*; 1976: 275, 483-524.
- MARR D. *Vision*. New York: Freeman, 1982.
- MARR D, POGGIO T. From understanding computation to understanding neural circuitry. *Neurosciences Res Prog Bull*; 1977: 15, 470-488.
- MARSHALL WL. Cognitive functioning in schizophrenia. I. Stimulus analysing and response selection processes. *Brit J Psychiat*; 1973: 123, 413-433.
- MARTIN JH. Cortical neurons, the EEG, and the mechanisms of Epilepsy. in: KANDEL ER, SCHWARTZ JH. eds. *Principles of Neural Science*. New York: Elsevier, 1985, 636-647.
- MARTINOT JL, ALLILAIRE JF, MAZOYER BM, HANTOUCHE E. Obsessive compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand*; 1990: 82, 233-242.
- MASSARO DW. An information-processing analysis of perception and action. In: NEUMANN O, PRINZ W. eds. *Relationships between perception and action*. Berlin: Springer, 1990: 133-166.
- MAURER K, DIERKS T. Topographie der P300 in der Psychiatrie. I. Kognitive P300-Felder bei Psychosen. *Z EEG EMG*; 1988: 18, 21-25.
- McCALLUM WC, ZAPPIOLI R, DENOTH F. eds. *Event-Related Potentials*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1988, Suppl 38.
- McCARLEY RW, FAUX SF, SHENTON ME, LeMAY M, CANE M, BALLINGER R, DUFFY FH. CT abnormalities in schizophrenia. A preliminary study of their correlations with P300/N200 electrophysiological features and positive/negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry*; 1989; 50, 190-197.
- McCARLEY RW, FAUX SF, SHENTON ME, NESTOR PG, ADAMS J. Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophr Res*; 1991: 4, 209-231.

- McCARLEY RW, SHENTON ME, O'DONNELL BF, NESTOR PG. Uniting Kraepelin and Bleuler: the psychology of schizophrenia and the biology of temporal lobe abnormalities. *Harv Rev Psychiat*; 1993: 1, 36-56.
- McCARLEY RW, SHENTON ME, O'DONNELL BF, FAUX SF, KIKINIS R, NESTOR PG, JOLESZ FA. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 1993b: 50, 190-197.
- McCARLEY RW, O'DONNELL BF, NIZNIKIEWICZ MA, SALISBURY DF, POTTS GF, HIRAYASU Y, NESTOR PG, SHENTON ME. Update on electrophysiology in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*; 1997: 9, 373-386.
- McCLELLAND JL. On the time relations of mental processes: an examination of systems of processes in cascade. *Psychol Rev*; 1979: 86, 287-330.
- McGRATH J, SCHELD S, WELHAM J, CLAIR A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res*; 1997: 26, 127-137.
- MEYER DE, OSMAN AM, IRWIN DE, YANTIS S. Modern mental chronometry. *Biol Psychol*; 1988: 26, 3-67.
- MEYER-LINDENBERG A, GRUPPE H, BAUER U, LIS S, KRIEGER S, GALLHOFER B. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1997: 30: 35-42.
- MILLER J. Discrete and continuous stage models of human information processing: in search of partial output. *J Exp Psychol Hum Percept Perf*; 1982: 4, 411-422.
- MILLER J. Discrete and continuous models of human information processing: Theoretical distinctions and empirical results. *Acta Psychologica*; 1988: 67, 191-257.
- MILLER GA, GALANTER E, PRIBRAM KH. *Plans and the Structure of Behavior*. New York: Holt, 1960.
- MILLER MB, CHAPMAN JP, CHAPMAN LJ, COLLINS J. Task difficulty and Cognitive deficits in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1995: 104: 251-258.
- MILNER B. Visually guided maze learning in man: effects of bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia* 1965, 3: 317-338.
- MINSKY ML The frame work for representing knowledge. In: WINSTON PH. ed. *The Psychology of Computer Vision.*, New York: McGraw Hill, 1975, 211-277.
- MINTZ M, HERMESH H, GLICKSOHN J, MUNITZ H, RADWAN M. First month of neuroleptic treatment in schizophrenia: only partial normalization of the late positive components of visual ERP. *Biol Psychiat*; 1995: 37, 402-409.
- MITZDORF U. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: Investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev*; 1991: 65, 37-98.
- MÖLLER HJ, von ZERRSEN D. Course and Outcome of schizophrenia. In: HIRSCH SR, WEINBERGER DR. eds. *Schizophrenia*. 1995: 106-127
- MOLNAR M. On the origin of the P300 event-related potential component. *Int J Psychophysiol*; 1994: 17, 129-14.
- MOUNTCASTLE VB. An organizing principle for cerebral function: The unit module and the distributed system. In: EDELMAN GM, MOUNTCASTLE VB. eds. *The Mindful Brain*. Cambridge (Mass.): MIT Press, 1978, 7-50.
- MURPHY DL, PICKAR D, ALTERMAN IS. Methods for the quantitative assessment of depressive and manic behavior. In: BURDOCK EI, SUDILOVSKY A, GERSHON S. eds. *Quantitative techniques for the evaluation of the behavior of psychiatric patients*. New York: Marcel Dekker, 1982, pp. 35-392.
- NAKAYA M, SUWA H, OHMORI K. Latent structures underlying schizophrenic symptoms: a five-dimensional model. *Schiz Res*; 1999: 39, 39-50.



- NÄÄTÄNEN R. N2 and automatic vs. controlled processes. A classification of N2 kinds of ERP components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*; 1986: 38, 171-174.
- NÄÄTÄNEN R, MITCHIE PT. Early selective attention effects on the evoked potential: A critical review and reinterpretation. *Biol Psychol*; 1979: 8, 81-136.
- NÄÄTÄNEN R, GAILLARD AWK, MANTYSALO S. The N1 effect of selective attention reinterpreted. *Acta Psychol*; 1978: 42, 313-329.
- NAVON D, Gopher D. On the economy of the human processing system. *Psychol Rev*; 1979: 86, 214-255.
- NAVON D, MILLER J. Role of outcome conflict in dual task interference. *J Exp Psychol Hum Percept Perf*; 1987: 13, 435-448.
- NEISSER U. *Cognitive Psychology*. New York: Appleton, 1967.
- NEISSER U. *Cognition and Reality. Principles and Implications of Cognitive Psychology*. San Francisco: Freeman, 1976.
- NEISSER U, HIRST W, SPELKE ES. Limited capacity theories and the notion of automaticity: Reply to Lucas & Bub. *J Exp Psychol Gen*; 1981: 110, 499-500.
- NESTOR PG, KIMBLE MO, O'DONELL BF, SMITH L, et al. Aberrant semantic activation in schizophrenia: A neurophysiological study. *Am J Psychiatry*; 1997: 154, 640-646.
- NEUFELD RWJ. Response-selection processes in paranoid and nonparanoid schizophrenia. *Perceptual Motor Skills*; 1977: 44, 499-505.
- NEUMANN O. Automatic processing: A review of recent findings and a plea for an old theory. In: W Prinz, SANDERS AF. eds. *Cognition and Motor Processes*. New York: Springer, 1984: 255-293.
- NEUMANN O. Die Hypothese begrenzter Kapazität und die Funktionen der Aufmerksamkeit. In: NEUMANN O. ed. *Perspektiven der Kognitionspsychologie*. Berlin: Springer, 1985, 185-230.
- NEUMANN O. Zur Funktion der selektiven Aufmerksamkeit für die Handlungssteuerung. *Sprache & Kognition*; 1987: 3, 107-125.
- NEUMANN O. Kognitive Vermittlung und direkte Parameterspezifikation. Zum Problem mentaler Repräsentation in der Wahrnehmung. *Sprache und Kognition*; 1989a: 8, 32-49.
- NEUMANN O. On the origins and status of the concept of automatic processing. *Z Psychol*; 1989b: 197, 411-428.
- NEUMANN O. Visual attention and action. In: NEUMANN O, PRINZ W. eds. *Relationships between Perception and Action*. Berlin: Springer, 1990a, 227-268.
- NEUMANN O. Direct parameter specification and the concept of perception. *Psychol Res*; 1990b: 52, 207-215.
- NEUMANN O, PRINZ W. eds. *Relationships between Perception and Action*. Berlin: Springer, 1990.
- NIZNIKIEWICZ MA, O'DONNELL BF, NESTOR PG, SMITH L, LAW S, KARAPELOU M, SHENTON ME, MCCARLEY RW. ERP assessment of visual and auditory language processing in schizophrenia. *Schizophr Res*; 1997: 23, 45-53.
- NOPOULOS P, FLASHMAN L, FLAUM M, ARNDT S, ANDREASEN N. Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophr Res*; 1994: 14, 29-37.
- NORMAN DA, BOBROW DG. On data-limited and resource-limited processes. *Cogn. Psychol*; 1975: 7, 44-64.
- NORMAN DA, SHALLICE T. Attention to action: willed and automatic control of behavior. In: DAVIDSON RJ, SCHWARTZ GE, SHAPIRO D. eds. *Consciousness and self regulation*. New York: Plenum Press, 1986, 4, 1-18.
- NUECHTERLEIN KH. Reaction time and attention in schizophrenia: A critical evaluation of the data and theories. *Schizophr Bull*; 1977: 3, 373-428.

- NUECHTERLEIN KH. Vigilance in schizophrenia and related disorders. In: STEINBAUER SR, GRUZELIER JH, ZUBIN J. eds. Handbook of schizophrenia. Vol. 5, Amsterdam: Elsevier; 1991: 397-433.
- NUECHTERLEIN KH, EDELL WS, NORRIS M, DAWSON ME. Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative Symptoms. *Schiz Bull*; 1986: 12, 408-426.
- NUECHTERLEIN KH, DAWSON ME. Neurophysiological and psychophysiological approaches to schizophrenia. In: BLOOM FE, KUPFER DJ. eds. Psychopharmacology. New York: Raven Press, 1995: 1235- 1244.
- NUNEZ PL. Electrical fields of the brain. New York, Oxford: Oxford University Press: 1981.
- NUNEZ PL. A method to estimate local skull resistance in living subjects. *IEEE Trans Biomed Eng*; 1987: 34, 902-904.
- NUNEZ PL. Estimation of large scale neocortical source activity with EEG surface Laplacians. *Brain Topogr*; 1989: 2, 141-154.
- NUNEZ PL. Physical principles and neurophysiological mechanisms underlying event-related potentials. in: ROHRBAUGH JW, PARASURAMAN R, JOHNSON R Jr. eds. Event-Related Brain Potentials, Basic Issues and Applications. New York: Oxford University Press, 1990: 19-36.
- NUNEZ PL, PILGREEB KL. The spline-Laplacian in clinical neurophysiology: A method to improve EEG spatial resolution. *J Clin Neurophysiol*; 1991: 8, 397-413.
- NUNEZ PL, PILGREEN KL, REID L, BICKFORD RG. A visual study of surface potentials and Laplacians due to distributed neocortical sources: Computer simulations and evoked potentials. *Brain Topogr*; 1991: 4, 151-168.
- NUNEZ PL, SILBERSTEIN RB, CADUSCH PJ, WIJESINGHE RS, WESTDORP AF, SRINIVASAN R. A theoretical and experimental study of high resolution EEG based on surface Laplacians and cortical imaging. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1994: 90, 40-57.
- NUNEZ PL. Quantitative States of Neocortex. In: NUNEZ PL. ed. Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms. New York: Oxford University Press, 1995: 3-67.
- OADES RD, ZERBIN D, EGGERS C. Stimulus-Vergleichsprozesse bei psychotischen Jugendlichen mit paranoiden und nicht paranoiden Symptomen: „Mismatch Negativität“ deutet auf differenzierte Beeinträchtigungen hin. In: BAUMANN P. ed. Biologische Psychiatrie der Gegenwart. Wien: Springer, 1993, 69-73.
- OADES RD. Stimulus dimension shifts in patients with schizophrenia with and without paranoid hallucinatory symptoms or obsessive compulsive disorder: Strategies, blocking and monoamine status. *Behav Brain Res*; 1997: 88, 115-131.
- OADES RD, DITTMANN-BALCAR A, ZERBIN D, GRZELLA I. Impaired attention-dependent augmentation of MMN in nonparanoid vs paranoid schizophrenic patients: a comparison with obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. *Biol Psychiatry*; 1997: 41, 1196-210.
- OLBRICH HM. Ereigniskorrelierte Potentiale und Psychopathologie. *Nervenarzt*; 1987: 58, 471-480.
- OLDFIELD RC. The assessment and analysis of handedness. The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*; 1971: 9, 97-113.
- OLICHNEY JM, IRAGUI VJ, KUTAS M, NOWACKI R, JESTE DV. N400 abnormalities in late-life schizophrenia and related psychosis. *Biol Psychiatry*; 1997: 42, 13-23.
- OLTMANNS TF, O'HAYON J, NEALE JM. The effects of anti-psychotic medication and diagnostic criteria on distractibility in schizophrenia. *J Psychiatric Res*; 1977.
- PALM G. Neural Assemblies. Berlin: Springer, 1982.
- PANTELIS C, BREWER W. Neurocognitive and Neurobehavioural Patterns and the Syndromes of Schizophrenia: Role of frontal-subcortical networks. In: PANTELIS

- C, NELSON HE, BARNES TRE. eds. *Schizophrenia: A neuropsychological perspective*. John Wiley & Sons, Chichester, 1997: 317-343.
- PARASURAMAN R, DAVIES DR, BEATTY J. eds. *Varieties of Attention*. London: Academic Press, 1984.
- PARK S, HOLZMAN PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch. Gen. Psychiat* 1992; 49: 975-982.
- PASCUAL-MARQUI RD, LEHMANN D. Comparison of topographic maps and the reference electrode: Comments on two papers by Desmedt and collaborators. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1993a: 88, 530-531.
- PASCUAL-MARQUI RD, LEHMANN D. Topographic maps, source localization interference, and the reference electrode: comments on a paper by Desmedt et al.. *Electroenceph Clin Neurophysiol*; 1993b: 88, 532-533.
- PASCUAL-MARQUI RD, MICHEL CM, LEHMANN D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*; 1994.
- PECHMANN T, ENGELKAMP J. Mentale Repräsentationen - Verschiedene Sichtweisen eines Begriffs. *Sprache & Kognition*; 1992: 11, 51-64.
- PERLSTEIN WM, CARTES CS, BARCH DM, BAIRD JW. The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology*; 1998: 12, 414-425.
- PERRIN F, PERNIER J, BERTRAND O. Scalp current density mapping: Value and estimation from potential data. *IEEE Trans Biomed Eng*; 1987: 34, 283-288.
- PERRIN F, PERNIER J, BERTRAND O, ECHALLIER JF. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1989: 72, 184-187.
- PFEFFERBAUM A, WENEGAT BG, FORD JM, ROTH WT, KOPELL BS. Clinical application of the P3 component of event-related potentials: Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1984: 59, 104-124.
- PFEFFERBAUM A, FORD JM, WHITE PM, ROTH WT. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry*; 1989: 46, 1035-1044.
- PICK A. *Über primäre Demenz im jugendlichen Alter*. Berlin: Fischer; 1891.
- POECK K. ed. *Klinische Neuropsychologie*. 2. Aufl., Stuttgart, Thieme, 1989.
- PORTEUS SD, DeMONBRUN R, KEPNER MD. Mental changes after bilateral prefrontal leucotomy. *Genet. Psychol. Monogr.* 1944: 29: 23-115.
- PORTEUS SD. *Porteus maze test: fifty years' application*. Pacific, Palo Alto, California, 1965.
- POSNER MI. *Chronometric Explorations of Mind*. Hillsdale: Erlbaum, 1978.
- POSNER MI. *Foundations of cognitive science*. Cambridge: MIT Press, 1993.
- POSNER MI, SNYDER CRR. Facilitation and inhibition in the processing of signals. In: RABITT PMA, DORNIC S. eds. *Attention and Performance V*. New York: Academic Press, 1975.
- POSNER MI, PETERSEN SE, FOX PT, RAICHLE ME. Localization of cognitive function in the human brain. *Science*; 1988: 240, 1627-1631.
- POTTS GF, HIRAYASU Y, O'DONNELL BF, SHENTON ME, McCARLEY RW. High-density recording and topographic analysis of the auditory oddball event-related potential in patients with schizophrenia. *Biol Psychiat*; 1998, 44, 982-989.
- PRESS WH, TEUKOLSKY SA, VETTERLING WT, FLANNERY BP. *Numerical recipes in C*. Cambridge: University Press, 1992.
- PRINZ W. Wahrnehmung. in: SPADA H. ed. *Lehrbuch der allgemeinen Psychologie*. Bern: Huber, 1990: 26-114.
- PRINZ W, SANDERS AF. eds. *Cognition and motor process*. New York: Springer, 1984.
- PRITCHARD WS. Psychophysiology of P300. *Psychol Bull*; 1981: 89, 506-540.

- PRITCHARD WS. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. *Psychol Bull*; 1986: 100, 43-66.
- PURCELL R, MARUFF P, KYRIOS M, PANTELIS C. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 1998: 55, 415-423.
- RAKIC P. Spezifikation of cerebral cortical areas. *Science*; 1988: 247, 170-176.
- RAKIC P. Competitive interactions during neuronal and synaptic development. In: GALABURDA AM. ed. *From Reading to Neurons*. Cambridge (Mass.): MIT Press, 1989, 443-462.
- RAO KM, ANANTHNARAYANAN CV, GANGADHAR BN, JANAKIRAMAIAH N. Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission. *Neuropsychobiol*; 1995: 32, 171-174.
- RAPPAPORT M. Competing voice messages: Effects of message load and drugs on the ability of acute schizophrenics to attend. *Arch Gen Psychiatry*; 1967: 17, 97-103.
- REGAN D. *Human Brain Electrophysiology*. New York: Elsevier, 1989.
- RESNIK SM. Matching for education in studies of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 1992: 49, 246.
- RIEF W. Prozesse der visuellen Informationsverarbeitung bei chronisch Schizophrenen. Dissertation der Universität Konstanz, Hartung Gorre Verlag Konstanz.
- RITTER W, SIMSON R, VAUGHAN HG Jr. Event-related potential correlates of two stages of information processing in physical and semantic discrimination tasks. *Psychophysiol*; 1983: 20, 168-179.
- RITTER W, SIMSON R, VAUGHAN HG Jr. Event-related potential correlates of two stages of information processing in physical and semantic discrimination tasks. *Psychophysiol*; 1983: 20, 168-179.
- RITTER W, VAUGHAN HG Jr., SIMSON R. On relating event-related potential components to stages of information processing. In: GAILLARD AWK, RITTER W. eds. *Tutorials in Event-Related Potential Research: Endogenous Components*. Amsterdam: Elsevier, 1983, 143-158.
- ROBINSON DA. Implications of neural networks for how we think about brain function. *Behav Brain Sciences*; 1992: 15, 644-655.
- ROCKSTROH B, ELBERT T, LUTZENBERGER W, BIRBAUMER N. Slow cortical potentials under conditions of uncontrollability. *Psychophysiology*; 1979: 16, 374-380.
- ROCKSTROH B, ELBERT T, BIRBAUMER N, LUTZENBERGER W. *Slow brain potentials and behavior*. München, Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1982.
- ROCKSTROH B, MÜLLER M, COHEN R, ELBERT T. Probing the functional brain state during P300-evocation. *J. Psychophysiol*; 1992: 175-184.
- ROLLS ET, TREVES A. *Neural networks and brain function*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
- RÖSCHKE J, WAGNER P, MANN K, FELL J, GROZINGER M, FRANK C. Single trial analysis of event related potentials: a comparison between schizophrenics and depressives. *Biol Psychiatry*; 1996: 40, 844-852.
- RÖSLER F. *Hirnelekrische Korrelate kognitiver Prozesse*. Berlin: Springer, 1982.
- RÖSLER F, HEIL M, GLOWALLA U. Monitoring retrieval from long term memory by slow event-related brain potentials. *Psychophysiol*; 1993: 30, 170-182.
- ROSSI A, Daneluzzo E, MATTEI P, BUSTINI M, CASACCHIA M, STRATTA P. Wisconsin card sorting test and Stroop test performance in schizophrenia: a shared construct. *Neurosci Lett*; 1997: 226, 87-90.
- ROTH RM, MILOVAN DL, BARIBEAU J, STIP E. Visual P300 in treatment-resistant schizophrenic patients. *Brain-and-Cognition*; 1999: 147-251.
- ROTH WT, CANNON EH. Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Arch Gen Psychiat*; 1972: 27, 466-471.

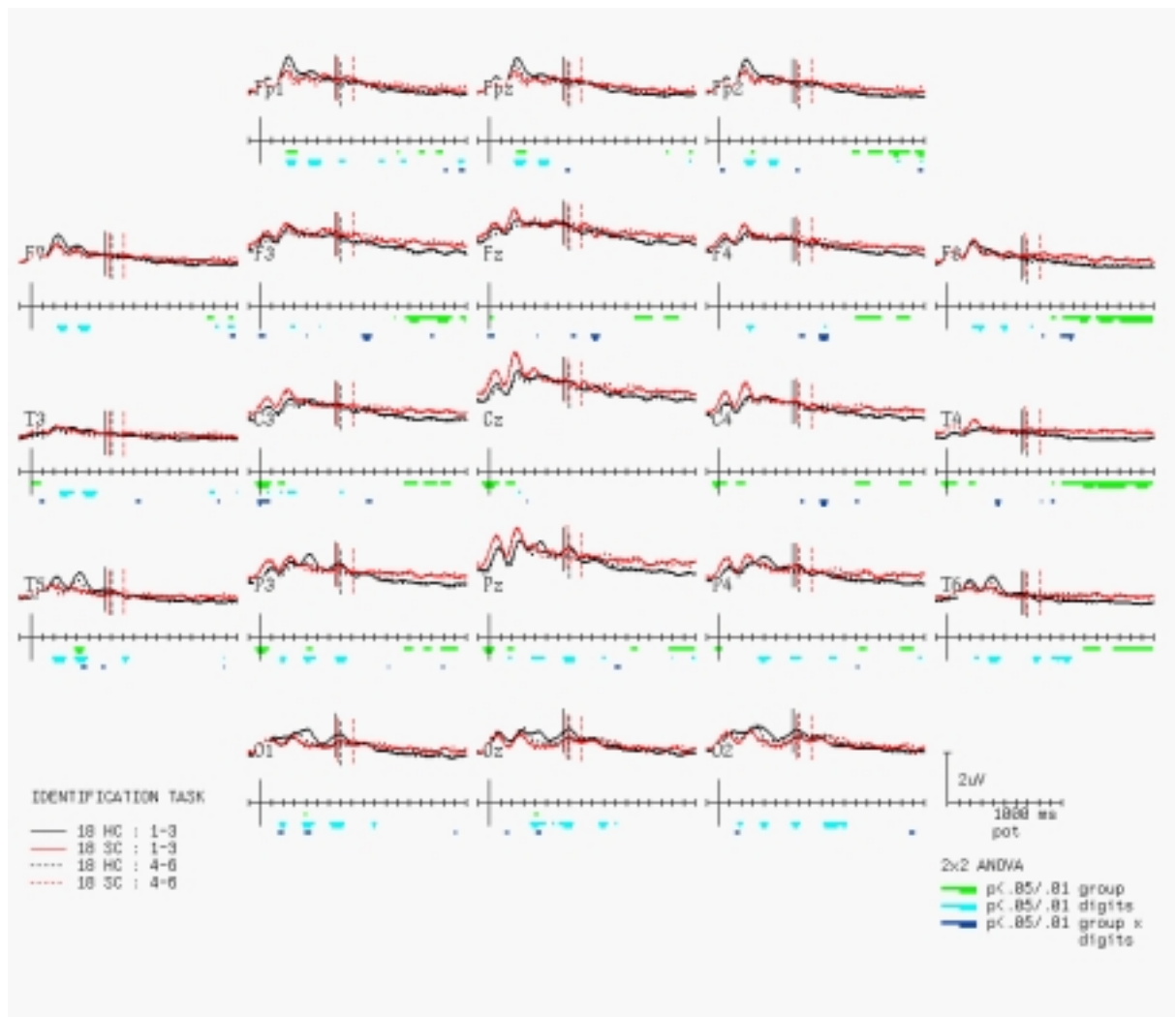
- ROTH WT, HORVATH TB, PFEFFERBAUM A, KOPELL BS. Event-related potentials in schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1980: 48, 127-139.
- ROTH WT, GOODALE J, PFEFFERBAUM A. Auditory event-related potentials and electrodermal activity in medicated and unmedicated schizophrenics. *Biol Psychiat*; 1991: 29, 585-599.
- RUCHKIN DS, GLASER EM. Simple digital filters for examining CNV and P300 on a single trial basis. In: OTTO DA. ed. *Multidisciplinary Perspectives in Event-Related Brain Potential Research*. Washington: US Environmental Protection Agency, 1978: 576-581.
- RUMELHART DE. Schemata: The building blocks of cognition. In: SPIRO RJ, BRUCE BC, BREWER WF. eds. *Theoretical Issues in Reading Comprehension*. 33-58, Hillsdale, Erlbaum, 1980
- RUMELHART DE, McCLELLAND JL. eds. *Parallel distributed processes*. Vol. I / II., Cambridge, (Mass.): MIT Press, 1986.
- RUMELHART DE, SMOLENSKY P, McCLELLAND JL, HINTON GE. Schemata and sequential thought processes in PDP models. In: RUMELHART DE, McCLELLAND JL. eds. *Parallel distributed processes*. Vol. II., 7-57, Cambridge (Mass.): MIT Press, 1986.
- SALISBURY DF, SHENTON ME, SHERWOOD AR, FISCHER IA, YURGELUNTODD DA, TOHEN M, McCARLEY RW. First-episode schizophrenic psychosis differs from first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Arch Gen Psychiatry*; 1998: 55, 173-180.
- SANDERS AF. Stage analysis of reaction processes. In: STELMACH GE, REQUIN J. eds. *Tutorials in motor behaviour*. Amsterdam, 1980: 331-354.
- SAWAGUCHI T, GOLDMAN-RAKIC P. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: Involvement in working memory. *Science*; 1991: 251: 947-950.
- SCHANK R, ABELSON A. *Scripts, plans, goals and understanding: An inquiry into human knowledge structures*. Hillsdale: Erlbaum, 1977.
- SCHARFETTER C. *Schizophrene Menschen*. München, Weinheim: Urban & Schwarzenberg, 1986.
- SCHERG M. Fundamentals of dipole source potential analysis. In: GRANDORI F, HOKE M, ROMANI GL. eds. *Auditory evoked magnetic fields and electrical potentials*. *Advances Audiol*; Basel: Karger, 1990: 6, 40-69.
- SCHERG M. Methoden der Quellenanalyse spontaner und evozierter Hirnstromaktivität. *Z EEG-EMG*; 1993: 24, 49-55.
- SCHMIDTKE K, SCHORB A, WINKELMANN G, HOHAGEN F. Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*; 1998: 43: 666-673.
- SCHNEIDER W. Toward a model of attention and the development of automatic processing. In: POSNER MI, MARIN OSM. eds. *Attention and Performance XI*. Hillsdale: Erlbaum, 1985, 475-492.
- SCHNEIDER W, Shiffrin RM. Controlled and automatic human information processing: I. detection, search, and attention. *Psych Rev*; 1977: 84,1-66.
- SCHNEIDER W, PIMM-SMITH M, WORDEN M. Neurobiology of attention and automaticity. *Current Opinion Neurobiol*; 1994: 4, 177-182.
- SCHREIBER H, STOLZ-BORN G, KORNHUBER HH, BORN J. Elektrophysiologische Korrelate selektiver Aufmerksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem Schizophrenierisiko. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*; 1996: 24, 282-92.
- SCHÜRMANN J. *Pattern classification*. New York: John-Wiley & Sons Inc., 1996.
- SCHWARZ MF, REED ES, MONTGOMERY M, PALMER C, MAYER NH. The quantitative description of action disorganisation after brain damage: A case study. *Cognitive Neuropsychology*; 1991: 8, 381-414.
- SCHWARZ-PLACE EJ, GILMORE GC. Perceptual organization in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*; 1980: 89, 409-418.

- SHAKOW D. Segment set. *Arch Gen Psychiatry*; 1962: 6, 1-17.
- SHAKOW D. Psychological deficit in schizophrenia. *Behavioral Science*; 1963: 8, 275-305.
- SHALLICE T. *From Neuropsychology to Mental Structure*. New York: Cambridge University Press, 1988.
- SHALLICE T. Précis from 'Neuropsychology to mental Structure'. *Behav Brain Sciences*; 1991: 14, 429-470.
- SHALLICE T. Multiple levels of control processes. In: UMILTA C, MOSCOVITCH M. eds. *Attention and Performance XV*. Cambridge: MIT Press, 1994, 395-420.
- SHALLICE T, BURGESS P. Supervisory control of action and thought selection. In: BADDELEY A, WEISKRANTZ L. eds. *Attention: Selection, awareness, and control*. Oxford: Clarendon Press, 1993, 171-187.
- SHELLEY AM, WARD PB, CATTS SV, MICHIE PT, ANDREWS S, McCONAGHY N. Mismatch negativity: An index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 1991: 30, 1059-1062.
- SHIFFRIN RM, SCHNEIDER W. Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending, and a general theory. *Psychol Rev*; 1977a: 84, 127-189.
- SHIFFRIN RM, Schneider W. Toward a unitary model for selective attention, memory scanning, and visual search. In: DORNIC S. ed. *Attention and performance VI*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum, 1977b, 413-439.
- SHIFFRIN R, Dumais ST, Schneider W. Characteristics of automatisations. In: LONG J, BADDELEY A. eds. *Attention and Performance IX*. Hillsdale: Erlbaum, 1981, 223-238.
- SINSEL E. Labyrinthverhalten und bioelektrische Hirnsignale: Einflüsse von Sackgassenkomplexität und Übung. Diplomarbeit im Fachbereich Psychologie, Justus-Liebig Universität Giessen, 1999.
- SMALL WS. Experimental study of the mental processes of the rat II. *Am J Psychology*; 1901: 12, 206-239.
- SNAITH RP, BAUGH SJ, CLAYDEN AD, HUSIAN A, SIPPLE MA. The clinical anxiety scale: an instrument derived from the Hamilton Anxiety Scale. *Br J Psychiatry*; 1982: 141, 518-523.
- SOUZA VB, MUIR WJ, WALKER MT, GLABUS MF, ROXBOROUGH HM, SHARP CW, DUNAN JR, BLACKWOOD DH. Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry*; 1995: 37, 300-310.
- SPLITZER RL, WILLIAMS JB, GIBBINS M. *The structured clinical interview for DSM-III-R*. Biometrics Research Department. New York: New York State Psychiatric Institute, 1984.
- STERIADE M, JONES EG, LLINAS RR. *Thalamic Oscillations and Signaling*. New York: Wiley, 1990.
- STERNBERG S. On the discovery of processing stages: Some extensions of Donders method. *Acta Psychologica* 1969: 30: 276-315.
- STERNBERG S. *Cognitive psychology*. Fort Worth: Harcourt, 1996
- STRANDBURG RJ, MARSH JT, BROWN WS, ASARNOW RF, GUTHRIE D, HARPER R, YEE CM, NUECHTERLEIN KH. Event-related potential correlates of linguistic information processing in schizophrenics. *Biol Psychiatry*; 1997: 42, 13-23.
- STRAYER DL, Kramer AF. Attentional requirements of automatic and controlled processing. *J Exp Psychol Learning Mem Cogn*; 1990: 16, 67-82.
- STRIK WK, DIERKS T, MAURER K, BECKMANN H. Amplitudes of auditory P300 in remitted and residual schizophrenics: Correlations with clinical features. *Neuropsychobiol*; 1993: 27, 54-60.

- STRIK WK, DIERKS T, RANCEK E, MAURER K, BECKMANN H. Differences in P300 amplitudes and topography between cycloid psychosis and schizophrenia in Leonhard's classification. *Acta Psychiatr Scand*; 1993b: 87, 179-183.
- STROOP JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychology*; 1935: 18, 643-662.
- SUHR JA. Executive functioning deficits in hypothetically psychosis-prone college students. *Schizophr Res*; 1997: 27, 29-35.
- SÜLLWOLD L. Symptome schizophrener Erkrankungen. Uncharakteristische Basisstörungen. Berlin: Springer, 1977.
- TAYLOR DA. Stage analysis of reaction time. *Psychol Bull*; 1976: 83, 161-191.
- TAYLOR SF, KORNBLUM S, TANDON R. Facilitation and interference of selective attention in schizophrenia. *J Psychiatr Res*; 1996: 30, 251-259.
- THEIOS J, AMRHEIN PC. Theoretical analysis of the cognitive processing of lexical and pictorial stimuli: Reading, naming, and visual and conceptual comparisons. *Psychol Rev*; 1989: 96, 5-24.
- TIMSIT BERTHIER M. Contingent negative variation in psychiatry. In: McCALLUM WC, ZAPPOLI R, DENOTH F. eds. *Cerebral psychophysiology: Studies in event-related potentials*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1986: 38, 429-434.
- TOLMAN EC. *Purposive behaviour in animal and man*. New York: Appleton Century Croft, 1932.
- TOMBERG C, NOEL P, OZAKI I, DESMEDT JE. Inadequacy of the average reference for the topographic mapping of focal enhancements of brain potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 1990: 77, 259-265.
- TREISMAN AM, GELADE G. A feature-integration theory of attention. *Cogn Psychol*; 1980: 12, 97-136.
- TUETING P. Event-Related potentials, cognitive events, and information processing. In: OTTO DA. ed. *Multidisciplinary Perspectives in Event-Related Brain Potential Research*. Washington: US Environmental Protection Agency, 1977, 159-169.
- TULVING E. *Elements of episodic memory*. Oxford: Oxford University Press, 1983.
- UMILTA C. The control operations of consciousness. In: MARCEL AJ, BISIACH E. eds. *Consciousness in contemporary science*. Oxford: Clarendon Press, 1988, 334-356.
- URBACH T, KRIEGER S, OLBRICH H, SCHECKER M. Selektionsrestriktionen und die Verarbeitung verbaler Kontexte bei Schizophrenie. *Cognitio*; 1999: 1: 129-151.
- VELLIGAN DI, MAHURIN RK, ECKERT SL, HAZLETON BC, MILLER A. Relationship between specific types of communication deviance and attentional performance in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*; 1997: 70, 9-20.
- VERLEGER R, WASCHER E, AROLT V, DAASE C, STROHM A, KÖMPF D. Slow EEG potentials (contingent negative variation and post-imperative negative variation) in schizophrenia: their association to the present state and to Parkinsonian medication effects. *Clin Neurophysiol*; 1999: 110, 1187-1192.
- WARD PB, CATTS SV, FOX AM, MICHIE PT, McCONAGHY N. Auditory selective attention and event-related potentials in schizophrenia. *Brit J Psychiatr*; 1991: 158, 534-539.
- WECHSLER D. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York: Psychological Corporation; 1955.
- deWEERDT JPC. A posterior time-varying filtering of averaged evoked potentials. I. Introduction and conceptual basis. *Biol Cybern*; 1981: 41, 211-222.
- WEINBERGER DR, BERMAN KF, ZEC RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986: 43: 114-124.
- WEINBERGER DR, BERMAN KF, ILLOWKSY BP. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1988: 45: 609-615.

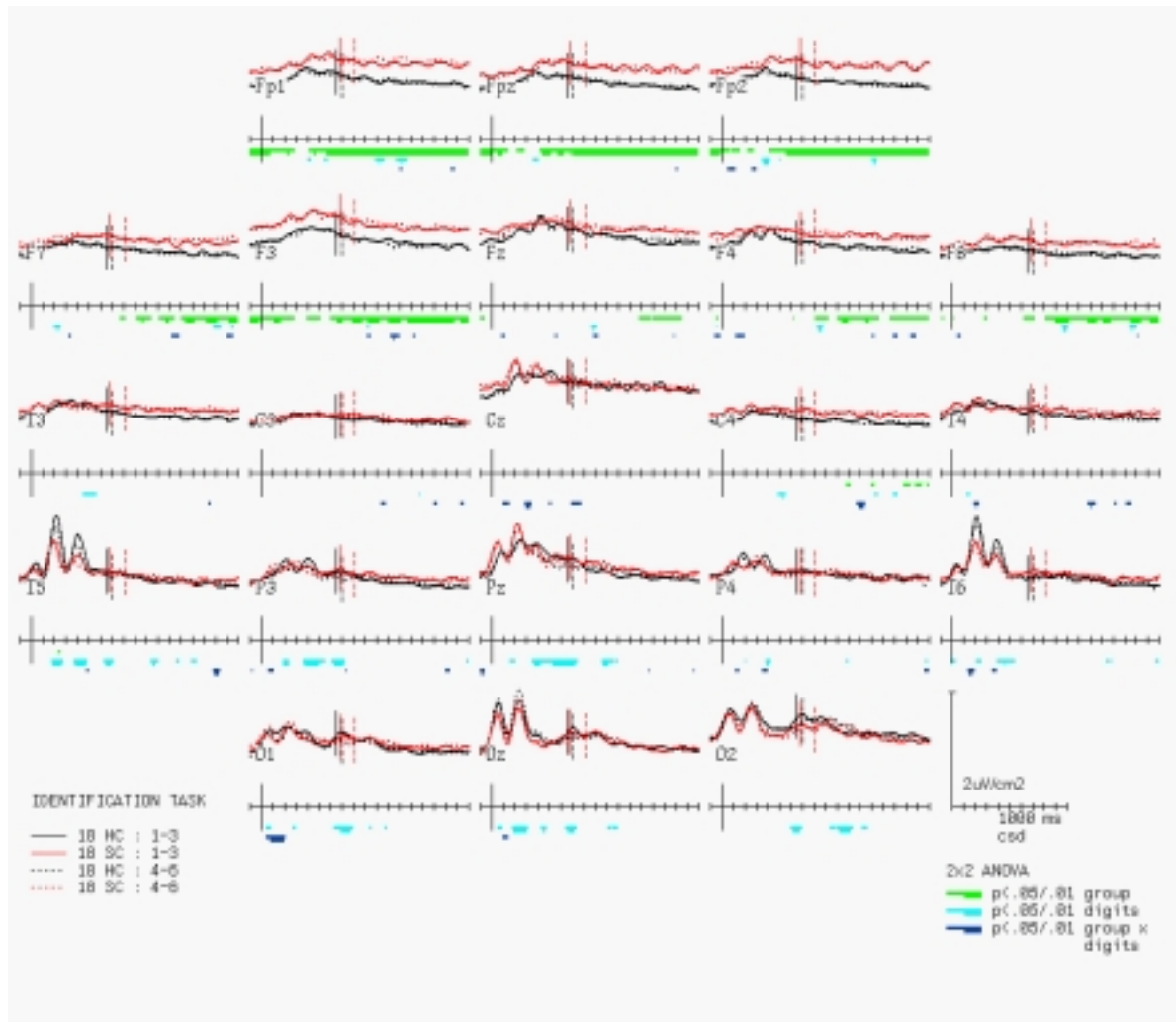
- WEINBERGER DR, BERMAN KF, SUDDATH R, TORREY EF. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: A magnetic resonance imaging and regional blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 890-897.
- WELLS DS, LEVENTHAL D. Perceptual grouping in schizophrenia: replication of Schwartz & Gilmore. *J Abnorm Psychol*; 1984; 93, 231-234.
- WESTPHAL KP, NEHER KD, GRÖZINGER B, DIEKMANN V, KORNUHUBER HH. Differences between schizophrenic patients and normal controls in Bereitschaftspotential, alpha activity and other EEG signs. In: McCALLUM WC, ZAPPOLI R, DENOTH F. eds. *Cerebral Psychophysiology: Studies in event-related potentials. EEG-Suppl.*; 1986: 38, 464-465.
- WICKENS CD. *Engineering Psychology and Human Performance*. New York: Harper Collins, 1992
- Wittchen HU, ZAUDIG M, SCHRAMM E, SPENGLER P, MOMBOUR B, KLEIG J, HORN R. eds. *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-III-R (SKID-P)*. Beltz Test, Weinheim, 1988.
- WOOD CC, ALLISON T. Interpretation of evoked potentials: A neurophysiological perspective. *Canad J Psychol Rev canad Psychol*; 1981: 35, 113-135.
- WOOD CC. Generators of event-related potentials. In: HALLIDAY AM, BUTLER RS, PAUL R. eds. *A Textbook of Clinical Neurophysiology*. New York: Wiley, 1987, 535-567.
- VENABLES PH. Cerebral mechanisms, autonomic responsiveness, and attention in schizophrenia. In: SPAULDING W, COLE JK. eds. *Theories of Schizophrenia and Psychosis*. London: University of Nebraska Press, 1984, 47-91.
- WUNDT W. *Grundzüge der physiologischen Psychologie*. Leipzig: Bart, 1902.
- YANTIS S, JONIDES J. Abrupt visual onsets and selective attention: Evidence from visual search. *J Exp Psychol Hum Percept Perf*; 1984: 10, 601-621.
- YANTIS S, JONIDES J. Abrupt visual onsets and selective attention: voluntary versus automatic allocation. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*; 1990: 16, 121-134.
- ZAHN TP, ROBERTS BR, SCHOOLER C, COHEN R. Manual and saccadic reaction time with constant and variable preparatory intervals in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*; 1998: 107, 328-337.
- ZEKI SM. *A vision of the brain*. London: Blackwell, 1993.
- ZIMMERMANN DW. Simplified interaction tests for non-normal data in psychological research. *Br J Mathematical and Statistical Psychology* 1994; 47: 327-335.
- ZUBIN J, SUTTON S. Assessment of physiological, sensory, perceptual, psychomotor and conceptual functioning in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*; 1970: 46, 247.



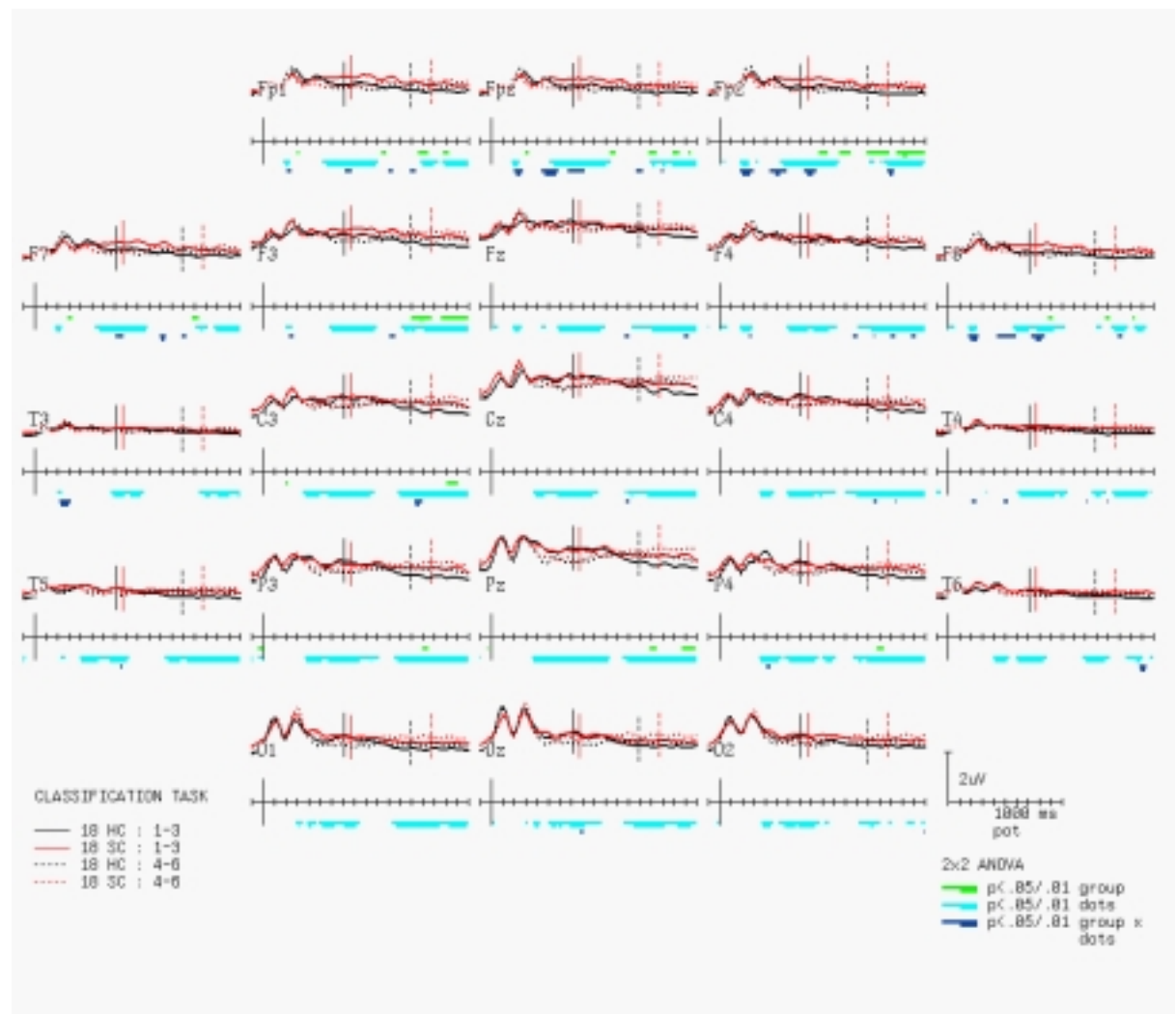


ANHANG A1: Grandaverages der Beträge der komplexen Envelopes der ERP im Frequenzband 0.5-4.0 Hz in den Ziffernbedingungen 1-3 und 4-5 der Identifikationssaufgabe für schizophrene Patienten (SC) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Ziffer", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Ziffer").

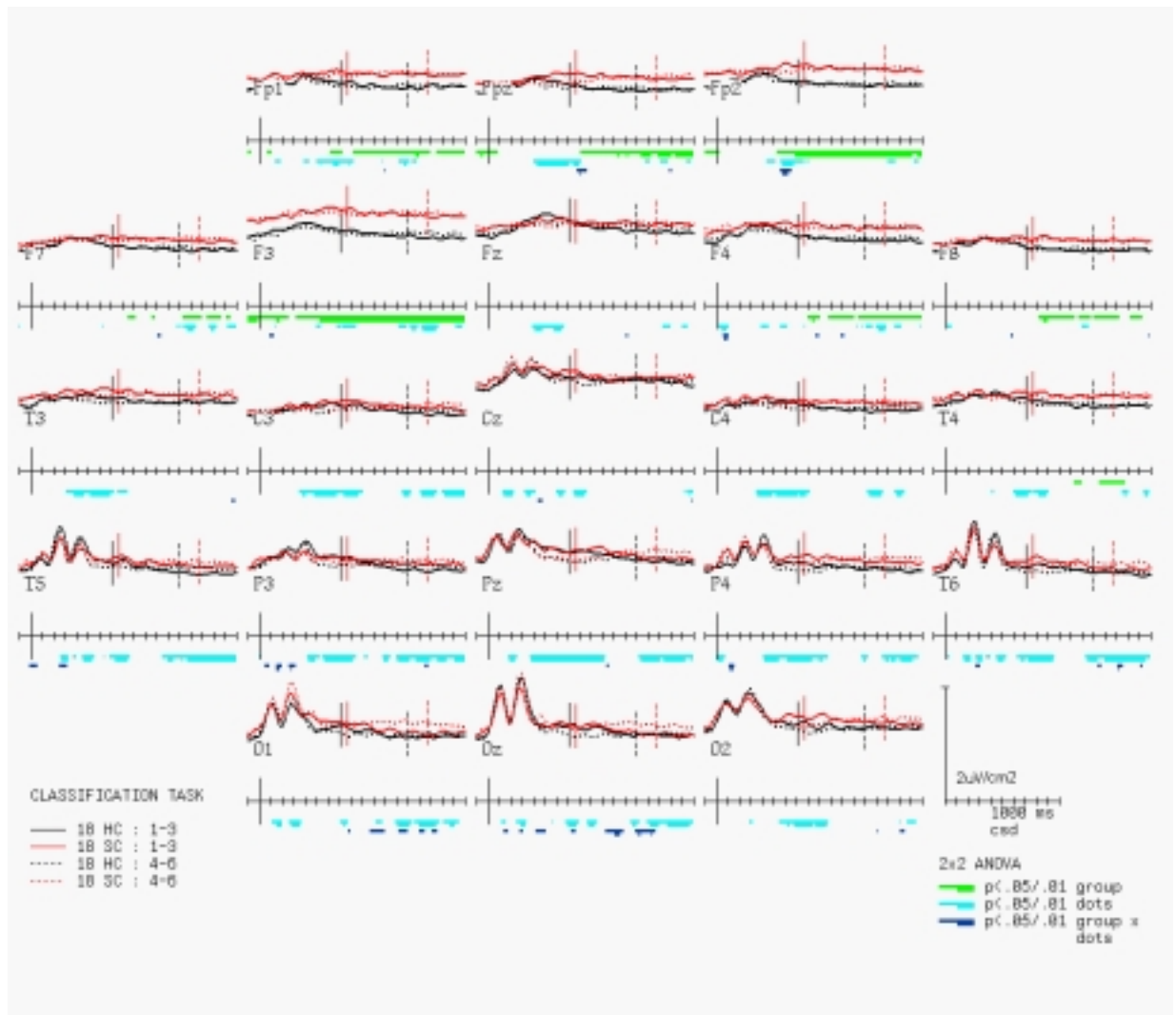




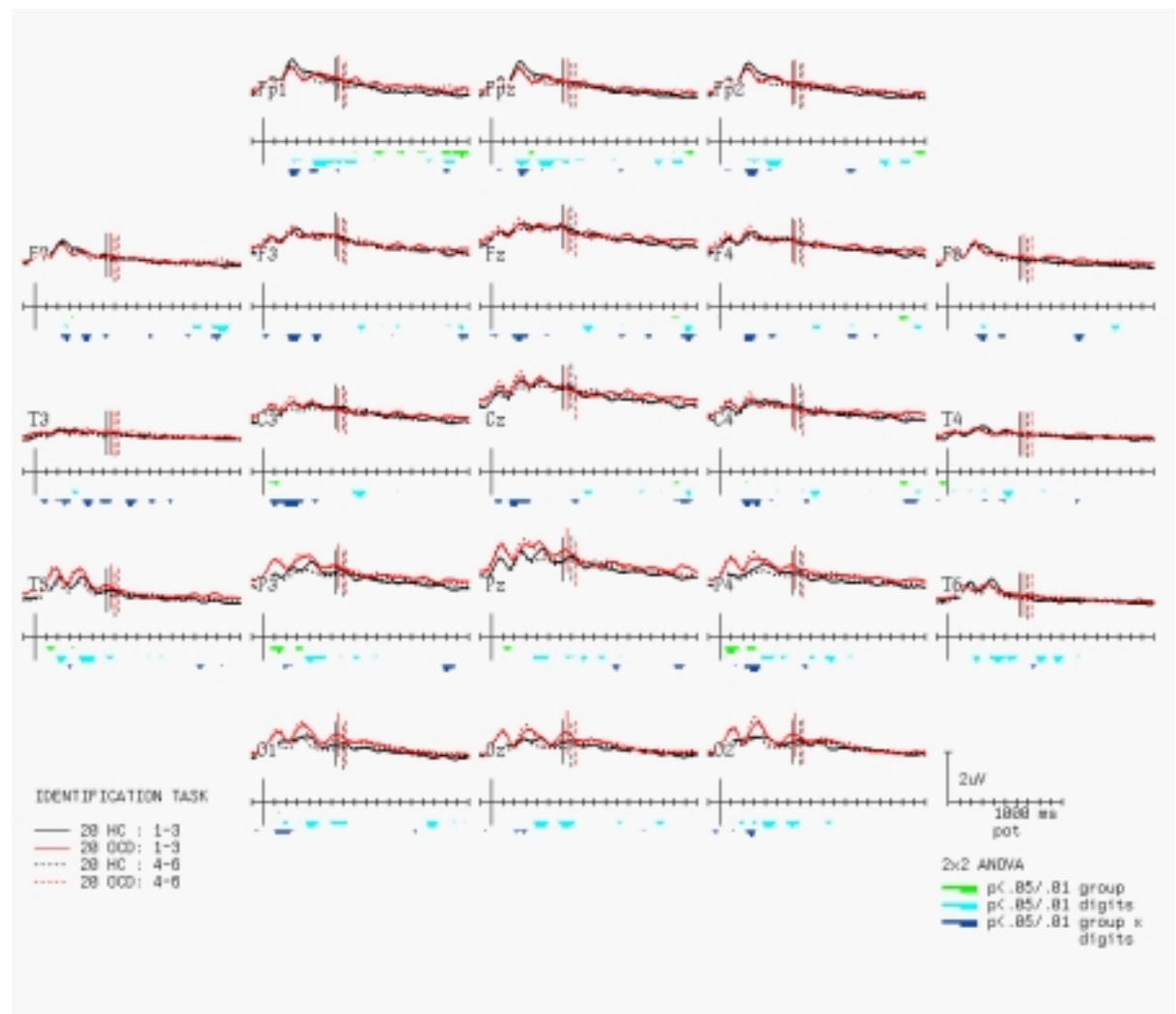
ANHANG A2: Grandaverages der Beträge der komplexen Envelopes der stromdichte-proportionalen Quellableitungen im Frequenzband 0.5-4.0 Hz in den Ziffernbedingungen 1-3 und 4-5 der Identifikationsaufgabe für schizophrene Patienten (SC) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Ziffer", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Ziffer").



ANHANG A3: Grandaverages der Beträge der komplexen Envelopes der ERP im Frequenzband 0.5-4.0 Hz in den Punktezahbedingungen 1-3 und 4-5 der Klassifikationsaufgabe für schizophrene Patienten (SC) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Punktezah", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Punktezah").

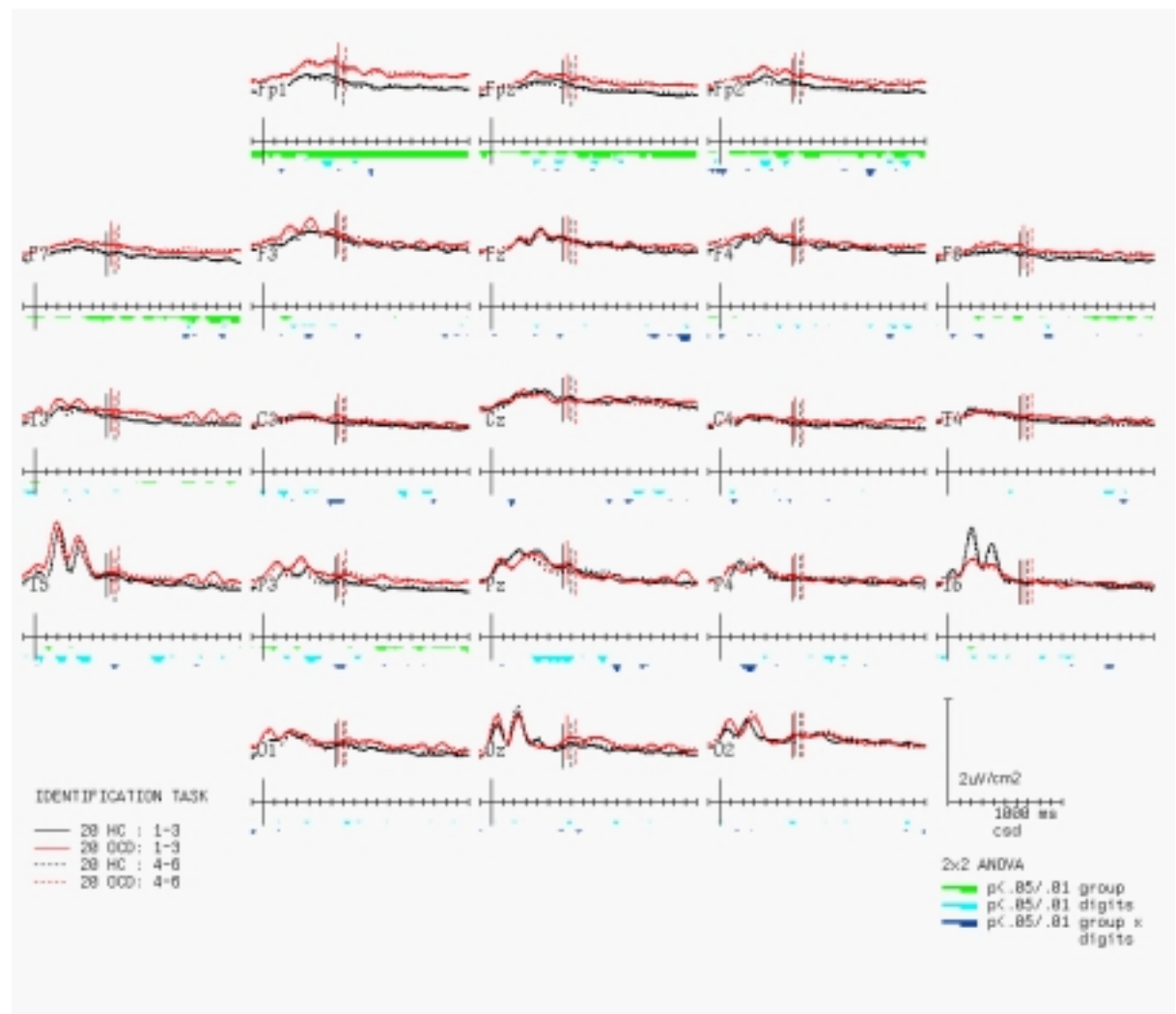


ANHANG A4: Grandaverages der Beträge der komplexen Envelopes der stromdichte-proportionalen Quellableitungen im Frequenzband 0.5-4.0 Hz in den Punktezahlebedingungen 1-3 und 4-5 der Klassifikationsaufgabe für schizophrene Patienten (SC) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Punktezahle", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Punktezahle").



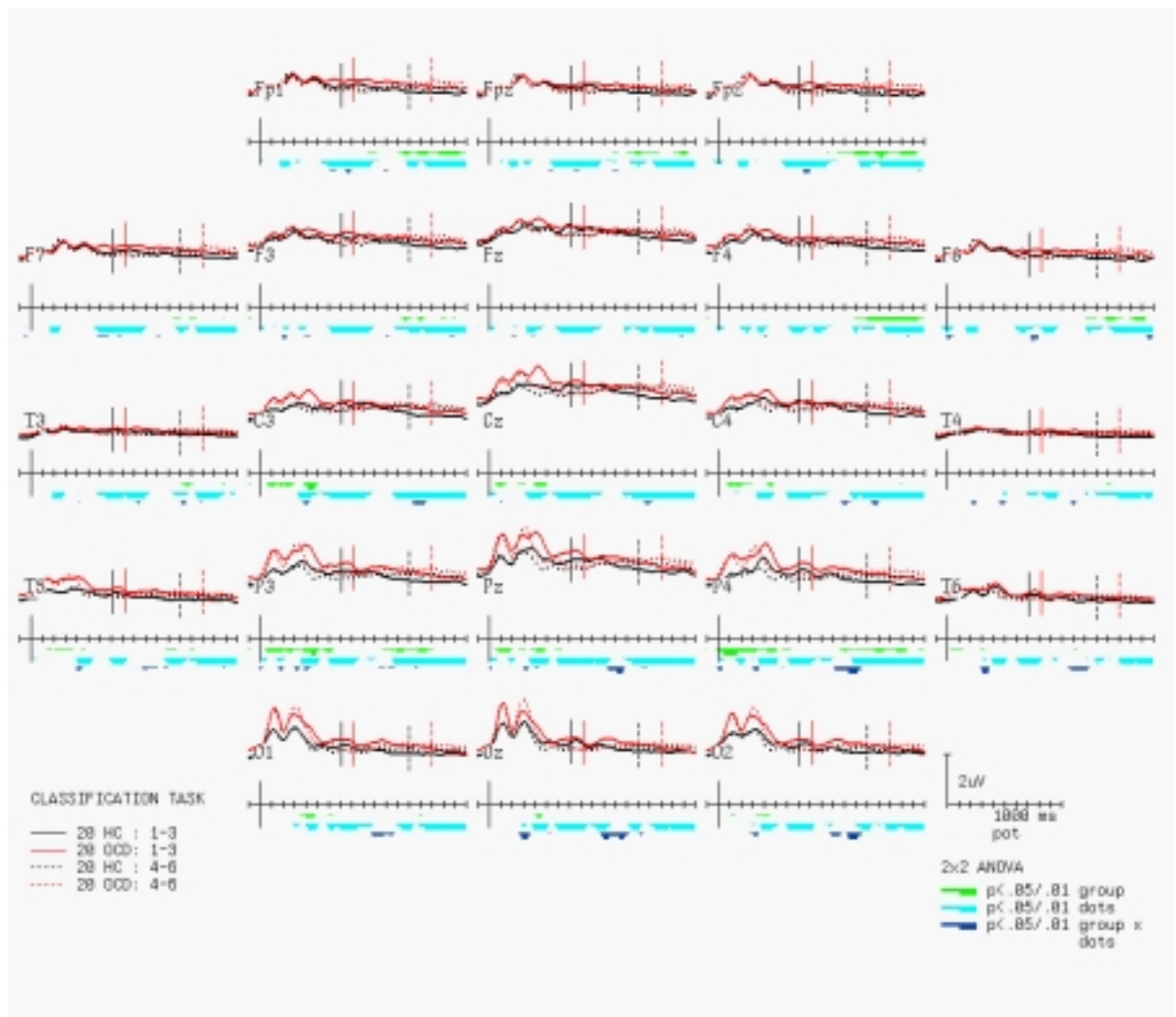
ANHANG A5: Grandaverages der Beträge der komplexen Envelopes der ERP im Frequenzband 0.5-4.0 Hz in den Ziffernbedingungen 1-3 und 4-5 der Identifikationsaufgabe für Patienten mit Zwangserkrankung (OCD) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Ziffer", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Ziffer").





ANHANG A6: Grandaverages der Beträge der komplexen Envelopes der stromdichte-proportionalen Quellableitungen im Frequenzband 0.5-4.0 Hz in den Ziffernbedingungen 1-3 und 4-5 der Identifikationsaufgabe für Patienten mit einer Zwangserkrankung (OCD) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Ziffer", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Ziffer").





ANHANG A7: Grandaverages der Beträge der komplexen Envelopes der ERP im Frequenzband 0.5-4.0 Hz in den Punktezahlabedingungen 1-3 und 4-5 der Klassifikationsaufgabe für Patienten mit einer Zwangserkrankung (OCD) und gesunde Kontrollprobanden (HC) an den 21 Elektrodenpositionen. Signifikante Effekte der ANOVA sind markiert (grün: Haupteffekt "Gruppe", hellblau: Haupteffekt "Punktezah", dunkelblau: Interaktion "Gruppe" x "Punktezah").



## Fragen und Antworten – Übersicht der wichtigsten Fragestellungen und Ergebnisse

Die Untersuchung gestörter Kognition wird als das notwendige Bindeglied zwischen der Beschreibung schizophrener Symptome (klassische Psychopathologie) und der Erforschung der wahrscheinlich biologischen Ursachen der Erkrankung verstanden. Ziel ist die Erfassung selektiver Störungen, die spezifisch für die einzelnen Phasen der Erkrankung sind und die Abgrenzungen von anderen psychiatrisch definierten Störungen erlauben. Jedoch monieren Kritiker (Cohen 1980) traditioneller, testpsychologisch orientierter kognitiver Ansätze in der Schizophrenieforschung, daß oft eher Effekte einer generellen, unspezifischen Leistungsminderung abgebildet werden, denn eine Trennung gestörter und ungestörter Bereiche der Kognition erfolgt, die eine Zuordnung zu gestörten biologischen Systemen erlaubt.

Grundannahme der vorliegenden Arbeit ist, daß ein Nachweis von - für eine bestimmte Erkrankung spezifische - Dysfunktionen kognitiver Prozesse nur mit Hilfe einer Differenzierung selektiv gestörter Teilfunktionen möglich ist, die von unspezifisch beeinträchtigten Teilfunktionen einerseits und ungestörten Teilfunktionen andererseits abgrenzbar sein müssen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, entsprechende Ansätze der experimentellen Psychologie daraufhin zu untersuchen, ob mit ihrer Hilfe Muster gestörter und unbeeinträchtigter Teilprozesse bei schizophrenen Patienten in verschiedenen Phasen ihrer Erkrankung identifizierbar sind, und diese Ansätze weiter zu entwickeln.

Den Ausgangspunkt bilden das Konzept des Teilprozesses als 'black box' oder transformierenden Automaten, der einen oder mehrere Eingänge in einen Output wandelt, sowie einfache Modellvorstellungen bezüglich der – algorithmischen (Marr 1980) - Anordnung dieser hypothetischen Teilprozesse der Verarbeitung zwischen der Präsentation eines Reizes und dem Auftreten einer offenen motorischen Reaktion.

### - Experiment 1: Reaktionszeiterlegung

#### Vorannahmen:

Zwischen Präsentation von Reizen und dem Beginn einer motorischen Reaktion wird von der Existenz sechs unabhängiger, seriell angeordneter Teilprozesse ausgegangen. Dabei werden „sensorische Weiterleitung“, „Merkmalsextraktion“, „Motorprogrammierung“ und „Motorexekution“ in Einfachreaktionsaufgaben beansprucht. In Diskriminationsaufgaben werden zusätzlich Reizdiskriminationsprozesse eingesetzt; in Wahlreakti-

onsaufgaben werden darüber hinaus auch noch Responseselektionsprozesse notwendig. Der Zeitverbrauch der Subprozesse kann durch Reaktionszeitsubtraktion geeigneter Aufgaben geschätzt werden (Donders 1868).

Hypothese:

Das Muster gestörter und ungestörter Teilprozesse schizophrener Patienten variiert in Abhängigkeit von Krankheitsdauer und Medikationsstatus.

Ergebnis:

Es ergeben sich Belege für eine selektive Störung von Responseselektionsprozessen bei ersterkrankten, neuroleptika-naiven schizophrenen Patienten (Subuntersuchung 1). Diese Störung ist durch eine neuroleptische Behandlung bei ersterkrankten Patienten positiv zu beeinflussen. Jedoch ist die Einfachreaktionszeit verlängert, was vermutlich auf die Verlangsamung motorikbezogener Teilprozesse zurückzuführen ist (Subuntersuchung 2).

Bei einer längeren Krankheitsdauer scheint die Störung von Responseselektionsprozessen weniger medikamentös beeinflussbar. Auch hier ist eine die Einfachreaktionszeit verlängernde Beeinträchtigung motorikbezogener Prozesse beobachtbar (Subuntersuchung 3).

Zusammenfassend läßt sich als Ergebnis von Experiment 1 festhalten, daß abhängig von Erkrankungsphase und Medikationsstatus unterschiedliche Muster beeinträchtigter und ungestörter Subprozesse nachweisbar sind. Darüber hinaus ist die Übersetzung richtig gebildeter Perzepte in für den Patienten verfügbare Reaktionen (Massaro 1990), d.h. Responseselektionsprozesse, beim Vorliegen einer schizophrenen Störung in besonderer Weise betroffen, während Reizdiskriminationsprozesse in keiner der untersuchten Gruppen beeinträchtigt sind.

- Experiment 2: Labyrinthaufgaben

Vorannahmen:

In Labyrinthaufgaben werden die Teilprozesse der Informationsverarbeitung mehrfach schleifenförmig durchlaufen. Diese Schleifen setzen einen Verzweigungspunkt voraus, an dem der momentane perzeptive Zustand mit dem zuvor definierten Ziel verglichen wird, resp. bei möglichen Reaktionsalternativen diese jeweils auf ihre Relevanz für die Zielerreichung überprüft werden. Die Annahme eines Verzweigungspunktes impliziert

auch die Existenz eines temporären Speichers, in dem der definierte Zielzustand bereit gehalten wird. Ein wahrscheinlicher Kandidat für den postulierten Verzweigungspunkt ist der Responseselektions-Subprozeß. Als temporärer Speicher dienen vermutlich die „phonologischen Loops“ bzw. „visuospatialen Scratchpads“ des Arbeitsgedächtnisses (Baddeley 1986).

Auf der Basis dieser Annahmen setzen erfolgreiche Aufgabenlösungen ungestörte Responseselektionsprozesse, ein ungestörtes Arbeitsgedächtnis und auch ein störungsfreies Zusammenwirken beider Instanzen voraus. Die Ergebnisse der Reaktionszeitzerlegung in Experiment 1 deuten jedoch auf Defizite schizophrener Patienten bei der Übersetzung von Wahrnehmungen in Handlungen hin. Zusätzlich gehen zahlreiche Autoren von einer Störung des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie aus.

Es wird angenommen, daß Aufgaben, die gleichzeitig erhöhte Anforderungen an die Responseselektion und an das Arbeitsgedächtnis stellen, bei schizophrenen Patienten zu einem vergleichsweise schlechten Abschneiden bei der Lösung, im Sinne vieler Fehler und eines erhöhten Zeitverbrauchs, führen. Führt die gleichzeitige erhöhte Beanspruchung von Responseselektionsprozessen und Arbeitsgedächtnis zu einer Verschlechterung, die über einen additiven Effekt beider Faktoren hinausgeht, läßt sich dies entsprechend dem Sternbergschen (1969) Modell der additiven Faktoren als Hinweis auf eine Störung des Zusammenwirkens dieser beiden Funktionsbereiche verstehen (Krieger, Lis und Gallhofer 1998).

Es wird angenommen, daß das Arbeitsgedächtnis durch Doppelbelastungen störbar ist (Wickens 1992): Die akkurate, d.h. Wandberührungen vermeidende, Steuerung großer Cursor absorbiert mehr Aufmerksamkeit als die kleiner Cursor. Dabei ist das Ausmaß der Beanspruchung von Aufmerksamkeitsressourcen umgekehrt proportional zur Leistung von kurzzeitigen Gedächtnisprozessen.

#### Hypothesen:

Es wird erwartet, daß die Erhöhung der Bewegungsschwierigkeit bei schizophrenen Patienten und gesunden Personen zu einer Verschlechterung der Labyrinthlösung, einem Absinken der Bewegungspräzision und einer Erhöhung des Zeitverbrauchs führt. Liegt bei den Patienten eine Störung von Arbeitsgedächtnisprozessen vor, dann sollte eine überproportionale Verschlechterung der Leistungsmaße unter der schwierigen Bewegungsbedingung bei schizophrenen Patienten erkennbar werden, d.h. eine signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Bewegungsschwierigkeit auftreten.

Zur Manipulation von Responseselektionsprozessen wurden Labyrinthdisplays mit ("echte" Labyrinth, Bedingung C) und ohne (Weg vor labyrinthartigem Hintergrund, B) Sackgassen präsentiert.

Es wird erwartet, daß zusätzliche Responseselektionsprozesse an den Verzweigungen von Aufgabentyp C in beiden Gruppen zu einer Erhöhung des Zeitverbrauchs führen. Bei Störungen der Responseselektion sollte in der schizophrenen Gruppe nach Darbietung von Reizen mit erhöhter Zahl von Responsealternativen eine überproportionale Verlängerung, d.h. eine Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Labyrinthtyp, erkennbar werden. Ein überproportional hoher Zeitverbrauch in der schizophrenen Gruppe nach der Darbietung echter Labyrinth, die unter der schwierigen Bewegungsbedingung bearbeitet werden, d.h. eine Dreifachinteraktion in der varianzanalytischen Auswertung, kann als Hinweis auf das Vorliegen einer Störung im Zusammenspiel von Responseselektion und Arbeitsgedächtnis gewertet werden.

Zusätzlich interessierte, wie das schleifenförmige Wiederholen von Informationsverarbeitungsschritten Reizdiskriminationsprozesse beeinflusst. Dazu wurden die Labyrinth ohne Sackgassen (B) mit Displays derselben Route, aber vor uniformen Hintergrund (A) verglichen.

Es wird erwartet, daß zusätzlich notwendige Diskriminationsleistungen in beiden Gruppen zu einer Erhöhung des Zeitverbrauchs führen. Bei Störungen von Diskriminationsprozessen in der schizophrenen Gruppe sollte nach Präsentation von komplexeren Reizen eine überproportionale Verlängerung, d.h. eine Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Labyrinthtyp, erkennbar werden. Ein überproportional hoher Zeitverbrauch in der schizophrenen Gruppe nach der Darbietung komplexerer Displays, die unter der schwierigen Bewegungsbedingung bearbeitet werden, d.h. eine Dreifachinteraktion in der varianzanalytischen Auswertung, kann als Hinweis auf das Vorliegen einer Störung im Zusammenspiel von Reizdiskrimination und Arbeitsgedächtnis gewertet werden.

### Ergebnisse:

Entgegen der Erwartung ist bei neuroleptika-naiven ersterkrankten paranoid schizophrenen Patienten (Subuntersuchung 1) die Qualität der Lösung „echter“ Labyrinth (Anzahl irregulärer Verhaltensweisen, Länge des gegangenen Weges) unter der schwierigen Bewegungsbedingung höher als unter der einfachen. Bei gesunden Personen ist es entsprechend der Erwartung umgekehrt.

Die Präzision der Bewegungen (Anzahl der Wandberührungen) wird in beiden Gruppen gleichermaßen durch zunehmende Reizkomplexität und Bewegungsschwierigkeit reduziert.

Der Zeitverbrauch der Aufgabenlösungen (Gesamtdauer der Bewegungspausen) wird in beiden Gruppen durch zunehmende Reizkomplexität und Bewegungsschwierigkeit erhöht. Die schizophrenen Patienten benötigen insgesamt mehr Zeit als ihre gesunden Kontrollen für die Bearbeitung der Displays. Jedoch wird die zusätzliche Lösungszeit vornehmlich in der Startregion, d.h. vor Beginn der Bewegungen zum Ziel, verbraucht. Auf dem Weg unterscheiden sich Patienten und gesunde Personen nicht, wenn sie die Displaytypen A und B bearbeiten. Die Lösung echter Labyrinth (C) dagegen ist bei schizophrenen Patienten verlangsamt, wenn die Bewegung einfach ist. Ist sie schwierig, erreichen Patienten und gesunde Kontrollen ein vergleichbares Niveau.

Entsprechend der Erwartung ist bei neuroleptisch behandelten ersterkrankten paranoid schizophrenen Patienten (Subuntersuchung 2) bei der Bearbeitung echter Labyrinth die Anzahl irregulärer Verhaltensweisen höher als die ihrer gesunden Kontrollen. Auch sind die gegangenen Wege in der medizierten Patientengruppe insgesamt länger. Während die Erhöhung der Bewegungsschwierigkeit die Qualität der Lösung in der gesunden Gruppe verringert, zeigt sich in der Patientengruppe kein signifikanter Einfluß dieser Variablen.

Die Präzision der Bewegungen (Anzahl der Wandberührungen) wird in beiden Gruppen durch zunehmende Reizkomplexität und Bewegungsschwierigkeit reduziert. Jedoch ist die Zahl der Wandberührungen bei den neuroleptisch behandelten Patienten höher als in der gesunden Kontrollgruppe.

Der Zeitverbrauch der Aufgabenlösungen (Gesamtdauer der Bewegungspausen) wird in beiden Gruppen durch zunehmende Reizkomplexität und Bewegungsschwierigkeit erhöht. Die schizophrenen Patienten benötigen mit Ausnahme der gut erkennbaren Routen von Reiztyp A insgesamt mehr Zeit als ihre gesunden Kontrollen für die Bearbeitung der Displays. Jedoch ergeben sich keine Gruppenunterschiede im Zeitverbrauch für die initiale Inspektion der gestellten Aufgaben. Erst nach Start der Bewegung zum Ziel verbringen die Patienten mehr Zeit in Bewegungspausen als gesunde Personen.

Experiment 2 zeigt, daß in der unbehandelten Patientengruppe die erwartete selektive Störung der Response Selektion bei der Bearbeitung „echter“ Labyrinth mit Weg-Alternativen nur dann erkennbar wird, wenn die notwendigen Bewegungen einfach sind. Absorbiert dagegen die Durchführung schwieriger Bewegungen ein hohes Maß an

Aufmerksamkeit, dann schneiden die Patienten wesentlich besser ab und unterscheiden sich in der Qualität der Aufgabenlösung kaum noch von gesunden Personen.

Behandelte Patienten sind nicht in der Lage die laut Instruktion geforderte Akkuratheit der Bewegungen zu erreichen. Die Qualität ihrer Lösungen ist dennoch unter beiden Bewegungsbedingungen geringer als die gesunder Personen. Die Analyse des Zeitverbrauchs bei der Bearbeitung „verrauschter“ Routen (B) und „echter“ Labyrinth (C) deutet nicht auf das Vorliegen eines Defizits der Responseselektion hin, jedoch profitieren sie auch weniger als die unbehandelten Patienten von der aufmerksamkeitsabsorbierenden Steuerung der schwierigeren Bewegung.

### - Experiment 3 : Identifikations- und Klassifikationsaufgaben

Vorannahmen:

Eine mögliche Erklärung für das Ergebnis von Experiments 2 könnte sein, daß die Störung der Responseselektionsprozesse unbehandelter, ersterkrankter schizophrener Patienten nicht darin beruht, daß die Zuordnung von richtig gebildeten Perzepten zu mentalen Repräsentationen möglicher Reaktionen beeinträchtigt ist, sondern eher durch die Fehlwahrnehmung von Reizmerkmalen als Responsealternativen verursacht wird. Lenkt man die Aufmerksamkeit auf einen Nebenaspekt, wie etwa in den Labyrinthaufgaben auf die Durchführung der Bewegung, dann kann das Defizit der Responseauswahl beträchtlich gemindert werden.

Um dieser Vermutung nachzugehen, werden in Experiment 3 visuelle Identifikations- und Klassifikationsaufgaben vorgelegt. Als Identifikationsaufgaben werden Ziffern präsentiert, als Klassifikationsaufgaben dienen zufällig auf dem Bildschirm verteilte Punkte. Ziffern, resp. Punktezahlen werden durch Betätigen entsprechender Tasten signalisiert.

In den Identifikationsaufgaben wird die erkannte Ziffer eins-zu-eins einer motorischen Reaktion zugeordnet.

In den Klassifikationsaufgaben organisiert der Betrachter die Punktemuster zusätzlich in Form eines mehrfachen, schleifenförmigen Durchlaufens einzelner Informationsverarbeitungsschritte. In jedem Durchlauf wird Reizinformation aufgenommen, identifiziert und kumuliert bis das gesamte Reizdisplay bearbeitet ist und eine offene Reaktion ausgewählt wird. Der Zeitverbrauch für diese zusätzlichen Prozesse kann geschätzt werden, indem die entsprechenden Reaktionszeiten von Klassifikations- und Identifikationsaufgabe subtrahiert werden.



#### Hypothesen:

Da beide Aufgaben als Wahlreaktionen Responseselektionsprozesse erfordern, wird erwartet, daß neuroleptika-naive ersterkrankte schizophrene Patienten (Subuntersuchung 1) längere Reaktionszeiten benötigen als gesunde Personen.

Da im Gegensatz zu den Merkmalen der Ziffern der Identifikationsaufgabe in den Punktemustern der Klassifikationsaufgabe jeder einzelne Punkt der Muster potentiell reaktionsrelevant ist, sollten schizophrene Patienten länger für die Verarbeitung der Punktemuster brauchen als gesunde Personen, wenn sie Probleme bei der Wahrnehmung und Einschätzung von Reaktionsalternativen haben. Das heißt, die Zeitdifferenz zwischen den Aufgabentypen sollte sich zwischen den Gruppen unterscheiden. Ist die Responseselektionsstörung der Patienten dagegen auf Probleme bei der Zuordnung von Perzepten und mentalen Repräsentationen zurückzuführen, dann sollte die Zeitdifferenz identisch sein.

Zur Überprüfung der Spezifität der erwarteten Reaktionszeitergebnisse werden zusätzlich Patienten mit der Diagnose einer Zwangserkrankung und entsprechende gesunde Kontrollen untersucht (Subuntersuchung 2).

Zusätzlich zu Reaktionszeiten werden simultan bioelektrische Hirnsignale gemessen. Es wird erwartet, daß Reaktionszeitunterschiede zwischen Patienten und gesunden Personen von Unterschieden im zeitlichen Verlauf und in der Skalpverteilung von Positivitäten und Negativitäten begleitet sind.

#### Ergebnisse:

Die im Vergleich zu gesunden Personen in den Identifikationsaufgaben verlängerten Bearbeitungszeiten der neuroleptika-naiven, ersterkrankten schizophrenen Patienten stehen in Einklang mit dem Vorliegen von Beeinträchtigungen von Responseselektionsprozessen.

Die Vermutung, daß dieses Responseselektionsdefizit auf eine fehlerhafte Wahrnehmung möglicher Responsealternativen zurückführbar ist, ließ sich jedoch nicht bestätigen, da der in Klassifikationsaufgaben zusätzlich benötigte Zeitbedarf in beiden Gruppen identisch war.

Die Analyse der simultan gemessenen bioelektrischen Hirnsignale ergab bei beiden Aufgabentypen eine erhöhte frontale Aktivität in der Patientengruppe sowie Hinweise auf phasische inhibitorische Prozesse über dem Motorkortex. Zusätzlich konnten bei dieser Gruppe im Latenzbereich der P300-Welle über dem visuellen Cortex (O1, O2) und den visuellen Assoziationskortex (T5, T6) in ihrer Amplitude verminderte Positivitäten beobachtet werden.

Darüber hinaus zeigte die Analyse der occipitalen N100 in der Klassifikationsaufgabe bei gesunden Personen eine Rechts-, bei den Patienten eine Linkslateralisierung.

Zusammenfassend kann zu den Ergebnissen der bioelektrischen Hirnsignale schizophrener Patienten festgehalten werden, daß sich bereits in einem frühen Latenzbereich, d.h. vermutlich schon vor Beginn der Responseselektion, die Aktivitätsmuster kortikaler Strukturen deutlich unterscheiden.

Bei zwangserkrankten Patienten liefern die Ergebnisse der Identifikationsaufgaben keinen Hinweis auf das Vorliegen von Beeinträchtigungen von Responseselektionsprozessen. Werden jedoch in den Klassifikationsaufgaben zusätzliche Verarbeitungsprozesse benötigt, zeigen die Patienten mit einer Zwangserkrankung längere Bearbeitungszeiten als die gesunden Kontrollpersonen.

Bei der Analyse der bioelektrischen Hirnsignale zeigen sich im wesentlichen nur bei der Bearbeitung der Klassifikationsaufgaben über dem posterioren Kortex Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Diese P300-artigen Deflektionen mit erhöhter Amplitude in der Patientengruppe könnten im Kontext der von Rösler (1982) vorgeschlagenen Interpretation der P300 auf einen verstärkten Einsatz kontrollierter Verarbeitung hindeuten.

Zusammenfassend kann man zu Experiment 3 festhalten, daß die hier verwendete Versuchsanordnung die Aufdeckung unterschiedlicher Bereiche gestörter Kognition bei schizophrenen Patienten und Zwangserkrankten ermöglichte. So ergaben sich Hinweise darauf, daß bei ersteren erwartungsgemäß Prozesse der Responseselektion betroffen sind, während die Zwangspatienten Probleme aufwiesen, wenn bei der Aufgabenlösung Reizmuster strukturiert werden mußten.

### - Fazit der experimentellen Untersuchungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob der Teilprozeßansatz der Kognitionspsychologie geeignet ist, selektive Störungen der Kognition bei schizophrenen Patienten zu identifizieren. Unter Verwendung unterschiedlicher Paradigmen konnten Muster gestörter und ungestörter Teilprozesse dargestellt werden, die abhängig von Erkrankungsstadium und Medikationsstatus variierten. Dabei zeigte sich, daß Responseselektionsprozesse bei Vorliegen einer schizophrenen Erkrankung in besonderer Weise betroffen sind, nicht jedoch beim Vorliegen einer Zwangsstörung. Jedoch sind die im Rahmen der Arbeit eingesetzten Modellannahmen noch relativ grob und

bedürfen einer weiteren Differenzierung. Deren experimentelle Prüfung wird zeigen, ob der hier vorgeschlagene Ansatz geeignet ist, das notwendige Bindeglied zwischen einer symptomorientierten Psychopathologie und biologischer Grundlagenforschung zu bilden.



## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Krieger  
Vorname: Stephan  
Geburtsdatum: 15.09.1954  
Geburtsort: Mönchengladbach  
Anschrift: Turnhallenstr. 3, 35435 Wettenberg

### Schulbildung und beruflicher Werdegang:

1960-1964	Grundschule
1964-1973	Math.Nat.Gym. Mönchengladbach
1973-1975	Zivildienst
1975-1977	Studium der Erziehungswissenschaften, Vordiplom 1977
1978-1984	Psychologie-Studium am Psychologischen Institut, Math. Nat. Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1985-1989	wiss. Angestellter am Psychologischen Institut, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Prof. Dr. rer. nat. K.-Th. Kalveram) Mitglied im DFG-Schwerpunktprogramm „Neurobiologische Determinanten sensomotorischer und kognitiver Störungen bei Schizophrenen.“ mit dem Projekt "Automatische und kontrollierte Informationsverarbeitung bei schizophrenen Patienten", Kr1045-1-1/-2
1990-1994	wiss. Angestellter an der Abteilung für Psychiatrie, Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (Prof. Dr. med M. Berger), Leiter des Elektrophysiologischen Labors (ERP, Schlaf) Mitglied im Landes-schwerpunktprogramm BW „Neuropsychologie/ Neurolinguistik“
seit 1'1995	wiss. Angestellter am Zentrum für Psychiatrie, Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen (Prof. Dr. med. B. Gallhofer), Leiter des Labors für Klinische Neurophysiologie (ERP, Schlaf)

### Publikationen (Auswahl):

- KRIEGER S, JÄNCKE L, KALVERAM K-Th. Verwendung von Quellableitungen als Korrelate ereignisbezogener Potentiale bei klinischen Stichproben. In: BECKMANN H, LAUX G. eds. Biologische Psychiatrie. Berlin: Springer, 1988, 290-294.
- KRIEGER S, LIS S, BERTLING R, TEGELER J. Bioelektrische Hirnsignale während automatischer und kontrollierter Reizverarbeitung bei Ersterkrankten und chronisch paranoid Schizophrenen in Remission mit und ohne neuroleptische Medikation. In: SALETU B. ed. Biologische Psychiatrie. New York: Georg Thieme Verlag, 1989: 248-251.
- KRIEGER S, TEGELER J, SCHWEIZER A, BERTLING R, KALVERAM KT. Ereignisbezogene Potentiale und elementare Informationsverarbeitungsprozesse bei schizophrenen Patienten. In: HEINRICH K, BOGERTS B. eds. Pathophysiologische und pathomorphologische Aspekte bei schizophrenen Psychosen. Stuttgart: Schattauer, 1990: 73-94.
- KRIEGER S, TIMMER J, LIS S, OLBRICH HM. Some considerations on estimating event-related brain signals. J Neural Transm; 1995: 99, 103-129.
- KRIEGER S, LIS S, OLBRICH HM, GALLHOFER B, HOHAGEN F. Einzeltrialschätzungen bioelektrischer Hirnsignale von Patienten mit einer Zwangsstörung bei der Quantifizierung visueller Reizmerkmale. Nervenarzt; 1996: 67, S49.
- KRIEGER S, LIS S, OLBRICH HM, HOHAGEN F, GALLHOFER B. Einzeltrialschätzungen bioelektrischer Hirnsignale von psychiatrischen Patienten bei der Verarbeitung akustischer Reize im Oddball-Paradigma. Nervenarzt; 1996: 67, S92.



- KRIEGER S, LIS S, GALLHOFER B. Labyrinthaufgaben bei schizophrenen Patienten: Interaktionen von Perzeption und Handlung. In: MÖLLER HJ, MÜLLER eds. Schizophrenie - Moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie. Berlin: Springer, 1998: 243-253.
- KRIEGER S. Hirnelektrische Korrelate der Organisation kognitiver Prozesse. *Cognitio*, 1999: 1: 185-260.
- KRIEGER S, LIS S, GALLHOFER B. Cognitive Sub-Processes and Schizophrenia: A: Reaction Time Decomposition. *Acta Scand Psychiatrica*, accepted: 1-18.
- KRIEGER S, LIS S, GALLHOFER B. Cognitive Sub-Processes and Schizophrenia: B: Maze Tasks. *Acta Scand Psychiatrica*, accepted: 19-38.
- KRIEGER S, LIS S, GALLHOFER B. Reaction times and bioelectrical brain signals of drug-naive schizophrenic first-onset patients in identification and classification tasks. *Acta Scand Psychiatrica*, accepted: 39-59.
- BAUER J, HOHAGEN F, BRUNS F, LIS S, KRIEGER S, RIEMANN D, BERGER M. Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression. *J Sleep Res*; 1994: 3, Suppl.1, 17.
- BAUER J, HOHAGEN F, EBERT T, TIMMER J, GANTER U, KRIEGER S, LIS S, POSTLER E, VODERHOLZER U, BERGER M. Interleukin-6 serum levels in healthy persons correspond to the sleep-wake cycle. *Clin-Investig*; 1994: 72, 315.
- BAUER J, HOHAGEN F, GIMMEL E, BRUNS F, LIS S, KRIEGER S, AMBACH W, GUTHMANN A, GRUNZE H, FRITSCH-MONTERO R, et-al: Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression. *Biol-Psychiatry*; 1995: 38, 611-21.
- BAVING L, MAES H, BOHUS M, LIS S, KRIEGER S, OLBRICH HM, BERGER M. Can negative self-schemes in depressives be altered through sleep deprivation? *J-Affect-Disord*; 1997: 42, 93-101.
- MAES H, BOHUS M, LIS S, KRIEGER S, FÜNFELD M, WARK HJ, BAVING L, OLBRICH H, BERGER M. Untersuchung zur Stabilität kognitiver Schemata bei Depressiven nach affektiver Aufhellung durch Schlafentzug. *Z Klin Psychologie*; 1998: 27, 51-55.
- HOHAGEN F, LIS S, RIEMANN D, KRIEGER S, MEYER C, MONTERO RF, GRUNZE H, BERGER M. Influence of biperiden and bornaprine on sleep in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 1994: 11, 29-32.
- HOHAGEN F, LIS S, KRIEGER S, WINKELMANN G, RIEMANN D, FRITSCH-MONTERO R, REY E, ALDENHOFF J, BERGER M. Sleep EEG of patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur-Arch-Psychiatry-Clin-Neurosci*; 1994: 243, 273-8.
- GALLHOFER B, BAUER U, GRUPPE H, KRIEGER S, LIS S. First episode schizophrenia: the importance of compliance and preserving cognitive function. *J Prac Psych and Behav Hlth* 1996: 2: 16-24.
- GALLHOFER B, BAUER U, LIS S, KRIEGER S, GRUPPE H. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuropsychopharmacology* 1996; 6: 14-20.
- GALLHOFER B, KRIEGER S, LIS S, HARGARTER L, RÖDER C, LAMMERS C, MEYER-LINDENBERG A. Cognitive Dysfunction in Schizophrenia: Maze-Solving Behavior in Treated and Untreated Patients. *CNS Spectrums* 1997: 6: 26-42.
- GALLHOFER B, LIS S, MEYER-LINDENBERG A, KRIEGER S. Cognitive dysfunction in schizophrenia: a new set of tools for the assessment of cognition and drug effects. *Acta Psychiatr Scand*; 1999: 99 suppl 395, 118-128.
- MEYER-LINDENBERG A, GRUPPE H, BAUER U, LIS S, KRIEGER S, GALLHOFER B. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1997: 30: 35-42.
- MEYER-LINDENBERG A, BAUER U, KRIEGER S, LIS S, VEHMEYER K, SCHÜLER G, GALLHOFE B. The topography of non-linear cortical dynamics at rest, in mental calculation and moving shape perception. *Brain Topogr*; 1998: 10, 291-9.
- OLBRICH HM, HOHAGEN F, LIS S, KRIEGER S. Ereigniskorrelierte Potentiale als Korrelate kognitiver Störungen bei Zwangsstörung und Schizophrenie. *Nervenarzt*; 1996: 67, S92.
- RIEMANN D, LIS S, FRITSCH-MONTERO R, MEIER T, KRIEGER S, HOHAGEN F, BERGER M. Effect of tetrahydroaminoacridine on sleep in healthy subjects. *Biol-Psychiatry*; 1996: 39: 796-802.

## Danksagung

Für die freundliche Unterstützung bei der Entwicklung, Vorbereitung und Realisierung der in der vorliegenden Arbeit dargestellten Überlegungen und Untersuchungen möchte ich mit bei folgenden Personen und Institutionen bedanken:

- bei meiner Freundin und Mitarbeiterin Frau Dipl. Psych. Stefanie Lis für die Zusammenarbeit in Freiburg und Giessen und die endlosen Diskussionen über die hier dargestellten Inhalte.
- bei allen Patienten, die trotz ihrer Probleme geduldig an den hier dargestellten Untersuchungen und zahlreichen Voruntersuchungen teilgenommen haben.
- bei Prof. Dr. Bernd Gallhofer für die wissenschaftlichen Möglichkeiten im Zentrum für Psychiatrie, JLU-Giessen und seine immer freundliche und geduldige Unterstützung.
- bei meinem Lehrer Prof. K.Th. Kalveram, Düsseldorf, der mich die Grundlagen des Experimentierens und Reflektierens über menschliches Verhalten lehrte.
- bei Prof. Dr. R. Cohen für seinen Vortrag über die Grenzen kognitionspsychologischer Ansätze in der Schizophrenieforschung auf dem Kongress für Biologische Psychiatrie in Berlin 1990.
- bei Prof. Dr. M Berger und Prof. Dr. F. Hohagen für die Möglichkeit an der Psychiatrischen Universitätsklinik, Freiburg Untersuchungen durchführen zu können.
- bei allen Assistenz- und Oberärzten, die mich bei der Rekrutierung der Patienten unterstützten und diese klinisch betreuten
- bei den Studenten und Mitarbeitern der Kognitionslabors in Giessen und Freiburg für die freundliche Zusammenarbeit
- bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die die Vorarbeiten zu den hier vorgestellten Studien großzügig förderte (Kr1045-1-1/-2)